

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE 782
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
PAR
ANTOINE BLOUËT

ANCIEN INTERNE DE L'HOTEL-DIEU DE TROYES

Né le 26 Octobre 1909 à Saint-Omer (Pas-de-Calais)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU POUVOIR CHOLESTEROLYTIQUE
DU SERUM SANGUIN

SES VARIATIONS
SOUS L'INFLUENCE DE LA
CYNARATHÉRAPIE

Président : M. LOEPER, Professeur

LES PRESSES MULTIPLES
12, Rue de Madrid, Paris (8^e)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
PAR
ANTOINE BLOUËT

ANCIEN INTERNE DE L'HOTEL-DIEU DE TROYES

Né le 26 Octobre 1909 à Saint-Omer (Pas-de-Calais)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU POUVOIR CHOLESTEROLYTIQUE
DU SERUM SANGUIN

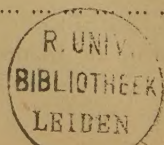
SES VARIATIONS
SOUS L'INFLUENCE DE LA
CYNARATHÉRAPIE

Président : M. LOEPER, Professeur

LES PRESSES MULTIPLES
12, Rue de Madrid, Paris (8^e)

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale et comparée	Maurice VILLARET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOUQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MELINE Pathologie chirurgicale.
 ARIETY Pathologie médicale.
 ENARD (Henri) ... Pathologie médicale.
 ERNARD (Etienne) Pathologie médicale.
 ESANÇON Hydrologie.
 OULIN Pathologie médicale.
 ULLIARD Histologie.
 ATHALA Pathologie médicale.
 HEVALLIER... .. Pathologie médicale.
 OSTE Pathologie médicale.
 OGNON Physique.
 EY Urologie.
 UNCK Pathologie chirurgicale.
 ALLIARD Parasitologie.
 ASTINEL Bactériologie.
 E GAUDART D'ALLAINES ... Pathologie chirurgicale.
 AYET Physiologie.
 E GENNES Pathologie médicale.
 IROUD Histologie.
 AGUENAU Pathologie médicale.
 ALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 AZARD Pharmacologie.
 UGUENIN Anatomie pathologique.
 OANNON Hygiène.
 ACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) ... Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

LGLACE Pathologie chirurgicale.
 USQUET Pharmacologie.
 HAILLEY-BERT ... Physiologie.
 UENIOT Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS... .. Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE ... Parasitologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROcq	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR VALLERY- RADOT		VELTER	
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon père,

A ma mère,

A ma femme,

A mon oncle,

Monsieur Lucien BLOUET.

A mon beau-frère,

le Docteur ROMEYER.

A mon camarade,

Max PETIT.

En souvenir de nos années de jeunesse et de
notre constante amitié.

Au Docteur Marcel HUREZ,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Au Docteur André HUREZ,

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Clinique à la Faculté*

Avec l'expression de ma grande reconnaissance
pour leurs affectueux et précieux conseils.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur LÆPER

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur
de présider cette thèse.

En témoignage de ma profonde et respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Docteur Léon TIXIER

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Qui a bien voulu nous donner le sujet de cette
thèse.

Faible témoignage de ma grande reconnais-
sance pour son enseignement et pour les nom-
breuses marques d'intérêt qu'il a bien voulu me
porter.

A Monsieur le Docteur H. DUFOUR

Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris

En témoignage de ma reconnaissance pour
son enseignement et de mon respectueux atta-
chement.

A Monsieur le Docteur DOUAY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique

à la Faculté de Médecine de Paris

Avec l'expression de toute ma profonde
reconnaissance.

HISTORIQUE

C'est Conradi qui découvrit le cholestérol en 1775 dans les calculs biliaires.

Chevreuil, en 1815, l'isola et l'identifia dans l'organisme.

Flint, dans ses travaux, avait montré la présence constante du cholestérol dans le sang humain et l'intérêt que son dosage pourrait présenter en clinique.

Bientôt, on reconnut que le cholestérol faisait partie intégrante de tous les tissus, qu'il figurait dans presque toutes les humeurs normales ou pathologiques, qu'il était un des constituants de base de la cellule.

Mais, c'est à partir de 1910, que Chauffard soupçonna le rôle capital que jouait le cholestérol, non seulement dans le fonctionnement du système nerveux, mais encore dans toutes les parties de la physiologie humaine; tant dans le fonctionnement normal que dans le fonctionnement pathologique.

C'est lui, qui, avec ses élèves Grigaut et Guy Laroche, en étudia les variations selon les états de l'organisme humain. Après avoir trouvé un mode de dosage facile qu'il appliqua pour la mesure du cholestérol, au cours de nombreuses maladies, il montra l'augmentation importante de son taux au cours de certaines affections chroniques, diathésiques et sa diminution au cours des maladies infectieuses avec une remontée rapide à la convalescence.

Chauffard montra de plus, que le cholestérol sert à l'organisme de défense contre les maladies infectieuses; d'autre part, que son excès peut provoquer des accidents par suite de formation de dépôt plus ou moins important, au niveau de certains tissus: dépôt de cholestérol dans les plaques athéromateuses, xanthome de la peau, au niveau des yeux : gérontoxons, plaques blanches rétiniennees des diabétiques et des albuminuriques.

En outre, dans ses travaux restés classiques, sur la lithiase biliaire, il montra là aussi le rôle important du cholestérol.

De nombreux autres travaux découlèrent de ceux de Chauffard. Ses élèves Grigaud et Guy Laroche continuèrent leurs recherches et apportèrent des notions nouvelles. Guy Laroche montra l'importance du corps thyroïde dans le métabolisme du cholestérol.

Au point de vue physiologique, l'école de Toulouse, avec Abelous, Argaud et Soula, montra le rôle de la rate vis-à-vis du cholestérol; puis, Bugnard, dans sa thèse, développa une conception sur la régulation du cholestérol au niveau des poumons.

Colombies, dans sa thèse, en 1924, exposait le métabolisme du cholestérol.

Fr. Leuret, de Bordeaux, étudia la cholestérolémie, chez les tuberculeux.

Marcel Labbé se basant sur les travaux de Chauffard sur la cholestérolémie des diabétiques, employa avec succès l'insuline.

D'autres auteurs, Mauriac particulièrement, apportèrent des résultats probants par cette méthode.

Chabrol et Chiray étudièrent le rôle du cholestérol dans les maladies des voies biliaires.

Paillard fit un important travail sur les excès de cholestérol en pathologie, et, en 1934, Fr. Leuret et Dutrenit publièrent une étude physiologique clinique et pathologique sur le cholestérol.

Donc, de très nombreux auteurs se sont occupés de la question du cholestérol à la suite de Chauffard, mais un travail est tout particulièrement à retenir, c'est la thèse de Lemaire (1928) faite dans le service de Læper et sous sa direction, où Lemaire développe deux tests pour déceler l'hypercholestérolémie, l'intradermo-réaction à la cholestérine et la réaction de floculation du sérum qui s'ajoutent donc au dosage de la cholestérine selon la méthode de Grigaut.

Mais le point le plus important de la thèse de Lemaire est l'exposé de la notion de Pouvoir cholestérolitique du sérum, découverte par Læper et Lemaire, c'est-à-dire, du pouvoir qu'a le sérum de dissoudre ou précipiter une quantité variable de cholestérine.

Cette notion du pouvoir cholestérolitique du sérum fut reprise par Léon Tixier, de Sèze et Eck, qui, en expérimentant le principe cristallisé de Cynara, isolé par G. Edgard-Rosa, en 1933, s'aperçurent de l'action dissolvante de ce produit sur la cholestérine fixée.

C'est en cherchant l'explication de ce fait que ces mêmes auteurs montrèrent le parti que le laboratoire pouvait tirer de la mesure du pouvoir cholestérolitique du sérum pour le diagnostic et le pronostic des affections liées aux troubles du métabolisme de la cholestérine.

Des travaux de Léon Tixier, de Sèze et Eck, il résulte que la simple mesure du taux de la cholestérine, ne fournit pas l'explication de certains faits cliniques, qui, par contre, sont éclairés par la détermination du pouvoir dissolvant ou précipitant du sérum vis-à-vis de la cholestérine. C'est ce qui a fait dire à Léon Tixier, dans son rapport de 1934 à la Société de Thérapeutique que « telle cholestérolémie élevée à faible tendance précipitante » pourrait être considérée comme moins grave que telle autre « qui est normale, mais à forte tendance précipitante. »

RAPPEL PHYSICO CHIMIQUE

Le cholestérol est constitué par 27 atomes de carbone répartis en chaîne cyclique auxquels sont accolés deux groupes méthyles et un groupe octylique ramifié. Le noyau du cholestérol est formé par le phénantrène lié à une chaîne pantagonale et comporte une liaison éthylénique et une fonction alcool secondaire.

Il est soluble dans l'éther, le benzène, le chloroforme, l'acide acétique, le sulfure de carbone et l'alcool bouillant.

Mais le point très important est que le cholestérol est un corps pratiquement insoluble dans l'eau. On obtient même assez difficilement des suspensions colloïdales.

J. DECOURT a préparé une suspension colloïdale. Nous allons donner en détails la technique suivie pour l'obtenir. C'est cette préparation que LEMAIRE a utilisée pour faire ses intra-dermo réactions.

« On fait dissoudre dans 10 cm³ d'acétone bouillant 1 gr. de
« cholestérol pur; quand la dissolution est complète, on la pro-
« jette par petites quantités et avec précaution dans 100 cm³
« d'eau bi-distillée bouillante; c'est le temps délicat de la pré-
« paration; il faut agir avec prudence pour éviter les projec-
« tions de liquide; on agite et on continue prudemment à chauf-
« fer; on peut à la rigueur, faire flamber l'acétone en excès.
« Nous préférons prolonger au moins un quart d'heure d'ébul-
« lition pour débarrasser au maximum la suspension de l'acé-
« tone qu'elle peut retenir; on filtre à chaud sur papier filtre
« ordinaire et sur coton; il est meilleur de filtrer plusieurs fois.
« On obtient ainsi une belle suspension laiteuse qui titre en
« moyenne 1 gr. 65 de cholestérine pour 1.000, parfaitement
« stable. »

Le cholestérol présente de multiples réactions chimiques dont la plus importante pour ce travail est la réaction de LIEBERMANN sur laquelle est basée la méthode de dosage de GRIGAUT. Cette réaction se pratique ainsi : l'addition goutte à goutte d'acide sulfurique dans une solution de cholestérol, en

présence d'anhydride acétique, donne une coloration rosée passant rapidement au bleu vert.

Bien que de formule différente, le cholestérol présente avec les matières grasses des rapports intimes et leur métabolisme se confond.

CHAUFFARD et GRIGAUT ont montré que les variations du cholestérol s'accompagnaient d'ailleurs toujours d'une variation parallèle des matières grasses et de la lécithine. Les mêmes auteurs considèrent que le dosage du cholestérol n'est en somme qu'un indice révélateur du taux de la lipidémie.

D'ailleurs, on sait la grande facilité avec laquelle l'organisme fabrique du cholestérol à partir des graisses.

Le cholestérol par sa fonction alcool est susceptible de se combiner aux acides gras pour former des esters.

La plus grande partie du cholestérol contenue dans le sérum sanguin (60 %) est combinée aux acides gras sous formes d'esters du cholestérol presque entièrement représentés par l'ester oléique.

Le cholestérol des hématies, au contraire, est en totalité à l'état de non combinaison : cholestérol libre. Il n'existe pas là d'esters du cholestérol. Le taux du cholestérol des hématies est de 1 gr. 50 pour 1.000. Un peu plus faible que celui du sérum sanguin.

Les esters du cholestérol, grâce à la présence d'acides gras dans leurs molécules, font partie du groupe des lipides, tandis que le cholestérol libre (non estérifié) doit être théoriquement classé à part.

De ces propriétés physico-chimiques, le point important à retenir est l'insolubilité du cholestérol dans l'eau. Ce corps ne peut être donc comparé à un autre tel que l'urée dont la solubilité est pratiquement illimitée.

En effet, cette insolubilité dans l'eau doit engager à la prudence quand il s'agit d'interpréter un dosage du cholestérol dans le sang dont le résultat montre un chiffre peu élevé. Le fait que la cholestérolémie est normale ne signifie pas toujours qu'il n'y a pas d'excès de cholestérol dans l'organisme, mais parfois seulement que le sérum est incapable d'en dissoudre davantage. La surcharge en cholestérol des humeurs peut être masquée par l'inaptitude physico-chimique du sérum à dissoudre un excès de cholestérine.

Le cholestérol ne devient soluble que s'il est fixé sur des matières protéiques. Aussi quand nous dosons le cholestérol d'un sérum, nous ne dosons pas un corps indépendant; le cholestérol en majeure partie étant fixé sur les prothéines du plasma.

Nous reviendrons sur cette question au chapitre consacré à la cholestérolémie.

CHOLESTEROL ET ACIDES BILIAIRES

Les acides biliaires vrais qui se trouvent dans la bile à l'état de combinaisons avec la taurine et le glycocole pour former les acides biliaires proprement dits : acides glycocholiques, taurocholiques, sont des dérivés d'oxydation du cholestérol.

L'acide cholalique est le principal représentant de ces acides dans la bile de l'homme.

GRIGAUT a montré dans sa thèse « Le cycle de la Cholestérine », la réalité d'une transformation du cholestérol en acides biliaires. Il produit, en effet, deux observations d'ictères par rétention, à la suite de colique hépatique, où l'on voit une hypercholestérolémie apparaître avec la suppression de l'élimination biliaire intestinale et sa disparition avec le rétablissement de cette fonction.

D'autre part, sur des sujets porteurs de xanthome après application d'un traitement par rayons X sur la région hépatique, on a vu apparaître une augmentation des sels biliaires dans la bile, en même temps que disparaissaient certaines plaques de xanthomes constituant de véritables réserves de cholestérol.

QUELLES SONT LES SOURCES DU CHOLESTEROL ?

ORIGINE EXOGÈNE

C'est la première connue.

Les aliments, particulièrement riches en lécithine, paraissent être les plus grands producteurs de cholestérol : graisses, salades, œufs, cervelles, etc...

L'intestin transforme en cholestérine « humaine », les corps voisins, les stérols étrangers, la phytostérine végétale.

CHAUFFARD, BEUMER et LEUPOLD ont montré qu'un régime pauvre en cholestérol abaissait le taux de la cholestérolémie.

ASHOFF et ANITSCHIEFF, au contraire, ont constaté une élévation de celle-ci quand l'alimentation était riche en cholestérol.

Pour Fr. LEURET, l'apport en cholestérol exogène est très important en quantité, pour HUECK cet apport n'excède pas 1 gr. en 24 heures.

Ce chiffre paraît faible vu les rapports étroits entre le métabolisme des graisses et celui du cholestérol.

Mais, d'autre part, ELLIS et GARDNER ont constaté que le jeûne n'influçait pas le taux du cholestérol contenu dans les cellules malgré le fonctionnement régulier des émonctoires.

WACKER et BECK ont montré que la quantité de cholestérol éliminé par l'intestin (coprostérol) pouvait être supérieure à celle apportée par l'alimentation.

Comme d'autre part, le chiffre du cholestérol sanguin est très fixe dans l'organisme à l'état normal, subissant seulement quelques variations pendant les quelques heures qui succèdent aux repas, il est donc certain que l'organisme est capable de pourvoir à ses besoins en cholestérol, en dehors de celui apporté par l'alimentation et de fabriquer lui-même les quantités qui lui sont nécessaires.

ORIGINE ENDOGÈNE

Les tissus vivants peuvent-ils réaliser la synthèse du cholestérol?

Il semble que l'on puisse répondre par l'affirmative à cette question.

De nombreux travaux, en effet, semblent le prouver; de nombreuses expériences en font foi.

1° Chez les enfants soumis à un régime pauvre en cholestérol, on constate une élimination du cholestérol supérieure à l'absorption par les aliments et ceci malgré une augmentation de la teneur cellulaire en cholestérol (GARDNER et FOX).

2° Chez les animaux, malgré un régime carencé en cholestérol, on trouve souvent une augmentation de la teneur totale en cholestérol, CHAUNON l'a montré chez le rat.

3° Enfin de nombreux travaux montrent l'existence d'une fonction cholestérinogénique dans de nombreux organes. Le Professeur SOULA dit : « Le pouvoir d'élaborer les stérols est « une propriété générale du cyto plasma, les cultures d'organismes mono-cellulaires élaborent le phytostérol; les cultures de « tissus, leur cholestérine. »

ABELOUS et SOULA ont montré la fonction cholestérogénique de la rate dans de nombreux travaux. Ils ont montré que chez le chien splenectomisé, il se produisait une diminution du CH. et une augmentation des acides gras, ce qui leur a fait dire que la cholestérine pouvait être formée dans l'organisme aux dépens des acides gras.

Le foie est, après la rate, l'organe dont le rôle formateur de cholestérol est le mieux établi. Mais il joue en même temps un rôle de destruction et d'élimination.

Certains auteurs ont voulu attribuer aussi un rôle formateur

de cholestérol à l'épithélium des voies biliaires, mais il est probable qu'il s'agit là d'un fait pathologique commun à toutes les muqueuses en desquamation (NEUMYN).

Les glandes surrénales depuis les travaux de l'école de CHAUFFARD sont considérées comme productrice de cholestérol.

Guy LAROCHE (Revue Française d'endocrinologie, juillet 1923) les a étudiées dans leurs rapports avec le cholestérol; elles paraissent fonctionner d'autant plus activement que l'organisme a davantage besoin de lipoides.

Les glandes ovariennes ont été considérées elles aussi par CHAUFFARD et ses élèves comme productrices de cholestérol (Corps jaune).

Quant au système musculaire, GRIGAUT et DEJACE ont trouvé une différence entre les teneurs en cholestérol du sang de l'artère et de la veine fémorale chez le chien au profit du sang veineux.

Donc les muscles auraient la propriété de produire du cholestérol.

Le tissu nerveux est extrêmement riche en cholestérol : 6.5 % dans la substance grise et 17 % dans la substance blanche. Il ne semble pas toutefois que le tissu nerveux soit un producteur de cholestérol. On voit, en effet, un abaissement du taux du cholestérol sanguin au cours des affections nerveuses.

ELIMINATION DU CHOLESTEROL

ROLE DU FOIE

Le foie élimine le cholestérol du sang sous forme de produits dérivés d'oxydation. Par la bile il élimine journellement environ 1 Gr. de cholestérol que l'on retrouve dans les matières fécales sous forme de coprostérol.

Pour GRIGAUT l'élimination du cholestérol s'effectue sous forme combinée : le foie transformant le cholestérol en acide cholalique qui donnerait lui-même naissance aux acides biliaires.

L'extrait de feuille d'artichaut entraîne un abaissement important du taux de la cholestérine dans le sang. Il paraît avoir une action cholagogue, puisque Chabrol a signalé que l'injection intra-veineuse d'extrait de feuilles d'artichaut augmentait le volume de la sécrétion biliaire du simple au quadruple.

Dans la conclusion de sa thèse, GRIGAUT dit que le Cholestérol est normalement éliminé par le foie, mais en faible partie

sous cette forme, l'élimination se faisant surtout sous forme d'un produit de transformation : l'acide cholalique.

Dans le cas de trouble de la fonction biliaire du foie, le cholestérol est retenu dans l'organisme. L'hypercholestérolémie qui apparaît dans ce cas est une hypercholestérolémie par rétention et prend place dans le syndrome de la rétention biliaire à côté de la bilirubinémie et de la cholalurie.

ELIMINATION PULMONAIRE

C'est ABELOUS et SOULA qui ont montré la cholestérololyse au niveau du poumon en comparant le sang du cœur droit et celui du cœur gauche. Cette activité paraît être sous la dépendance d'une hormone pancréatique; en effet, l'exérèse du pancréas supprime cette cholestérololyse. L'injection d'insuline rétablit la cholestérololyse pulmonaire chez les animaux privés de pancréas.

L'appauvrissement en cholestérol de la partie liquide du sang s'accompagne d'une augmentation du taux en cholestérol des globules. Il y aurait là un phénomène accroissant la vitalité des globules par enrichissement de leur taux en cholestérol.

D'autre part, on trouve dans l'expectoration bronchique du cholestérol et d'autant plus que l'expectoration est purulente.

ROLE DU CORPS THYROÏDE DANS LA CHOLESTÉROLYSE

M. et E. LEVY constatent après les travaux de EPSTEIN et LANDE qu'un taux de cholestérine élevé se rencontre ordinairement chez les sujets à métabolisme basal abaissé et inversement.

Guy LAROCHE, dans ses travaux, arrive aux mêmes constatations.

LEURET estime que la glande thyroïde joue un rôle cholestérololytique vis-à-vis du cholestérol sanguin.

ROLE DE LA PEAU

SCHMIDT et PRUECK, dans leur travaux, ont montré le rôle de la peau dans l'élimination du cholestérol. Le sébum, en effet, contient un taux important de cholestérol.

RETENTION TISSULAIRE

RETENTION PHYSIOLOGIQUE

Le cholestérol est un élément cellulaire constant. Mais existe-t-il certains organes capables de mettre en réserve le cholestérol?

ASCHOFF et ses élèves considèrent le système réticulo-endothélial dans son ensemble (rate, foie, moëlle osseuse, surrénale corticale), comme un vaste organisme ayant le pouvoir de mettre en réserve le cholestérol.

De nombreux auteurs, MAYER et SCHAFFER entre autres, n'admettent pas ce point de vue, car disent-ils, « le taux du « cholestérol est fixe pour un même organe et ses variations « entraînent dans la statique cellulaire, des désordres mar-
« qués; et d'autre part, les coupes de tissu n'ont jamais mon-
« tré d'enclaves de cholestérol. »

Plusieurs hormones génitales ne présentent que très peu de différences chimiques avec le cholestérol.

La folliculine ne se distingue du cholestérol que par sa fonction alcool et par un groupe carbonyl substituant une fonction cétone aux lieu et place de la chaîne octylique.

Girard fait observer que les glandes endocrines se chargent, à certaines périodes et sous diverses influences pathologiques, de quantités très importantes de cholestérol, d'où il émet l'hypothèse d'une corrélation entre cette surcharge en cholestérol et la formation des hormones à structure stéroïdique (cortine pour les capsules, lutéine pour le corps jaune.)

Guy LAROCHE et GRIGAUT font également remarquer que l'ergostérol est un isomère du cholestérol dont il ne diffère que par un groupe méthylique supplémentaire dans la chaîne latérale et l'existence de trois doubles liaisons dans sa molécule au lieu de l'unique double liaison du cholestérol.

Mais si les rétentions physiologiques, ou la mise en réserve de cholestérol sont loin d'être démontrées, on voit, en effet, que les opinions sont divergentes, son accumulation pathologique dans certains tissus est un fait certain.

RETENTION PATHOLOGIQUE

On connaît l'existence de dépôts de cholestérol variables dans leur forme et dans leur siège.

Xanthomes de dimensions variables, de couleur jaune d'or. Certains de ces xanthomes siègent au niveau des articulations du membre supérieur, c'est un de leurs sièges les plus fréquents;

on les voit souvent au niveau des phalanges où ils font penser au tophus de la goutte.

De fréquents dépôts de cholestérol se voient au niveau des paupières : xanthélasma formés de volumineuses cellules conjonctives à protoplasma spongieux remplis de fines granulations graisseuses, constituées presque exclusivement par du cholestérol.

Le gérontoxon, le synchisis dans les milieux réfrigérants de l'œil, sont constitués exclusivement par des dépôts de cholestérol.

LOEPER et GRIGAUT ont montré la proportion importante de cholestérol dans les tophis goutteux.

Dans l'athérome artériel on a constaté depuis longtemps les importants dépôts de cholestérine qui venaient s'y fixer.

LEMOINE en 1910, dans une communication à l'Académie des Sciences, a montré que les plaques d'athérone sont constituées par un magma composé de cristaux de cholestérol, de matières grasses et de sédiments calcaires, les cristaux de cholestérol prédominant très nettement.

La plaque d'athérome n'est en somme qu'un amas de lipoides riches en produits cholestériques, imprégnant un dépôt de sels de chaux.

Au cours de divers dosages de cholestérol effectués dans les diverses tuniques artérielles prélevées sur des sujets différents, LEMOINE constata qu'à côté de traces indosables qu'il trouvait dans une aorte de tuberculeux par exemple, il trouvait une grande quantité de cholestérol dans les aortes des artérioscléreux.

WINDHAUS arriva au cours de ses travaux aux mêmes résultats, trouvant par exemple pour une aorte normale 0.047 d'éther cholestérique, alors qu'une aorte athéromateuse contenait 1 gr. 055 du même éther.

Il est donc permis de supposer que les dépôts de cholestérol que nous avons constatés sur l'aorte jouent un rôle important dans la production de l'artériosclérose.

CHAUFFARD et GRIGAUT, puis ensuite M. LABBE, ont vu une hypercholestérolémie marquée chez les sujets atteints d'artérite oblitérante.

François LEURET a obtenu également les mêmes résultats au cours de ses travaux. Il trouve, en effet, pour un même poids de tissu aortique 0.25 de cholestérol chez un tuberculeux, pour 0 gr. 70 dans une aorte athéromateuse.

D'autre part, les recherches effectuées sur la composition des calculs biliaires ont montré le taux important du cholestérol qu'ils contiennent.

Ces rétentions tissulaires semblent nettement provoquées à leur origine par une insuffisance fonctionnelle du foie.

Si, en effet, par une thérapeutique appropriée, on stimule les fonctions hépatiques, on voit l'hypercholestérolémie diminuer.

TIXIER envisage deux sortes de précipitation cholestérinique. D'une part des précipitations cicatricielles, en quelque sorte accidentelles ou occasionnelles, et d'autre part, au contraire, des précipitations permanentes diathésiques.

Autrement dit, il est des précipitations que l'on peut rencontrer chez tous les sujets, par exemple des précipitations au niveau d'une aorte lésée antérieurement par une infection ou une intoxication. Il existe par contre d'autres précipitations diffuses multiples, sans raison apparente, inhérentes à la constitution même du sujet. Cette distinction peut paraître spécieuse, car on sait avec quelle fréquence en clinique, s'intriquent, aortites, artérites, rhumatismes, diabètes, gouttes. Cependant le rôle d'une lésion antérieure de l'organe où se fait le dépôt est incontestable; c'est un point sur lequel ont insisté ACHARD, puis PAILLARD.

Cette distinction explique la possibilité de rencontrer des scléroses parfois intenses, mais fixées, qui ne s'accompagnent d'aucun des tests cliniques ou sériques qui traduisent la tendance précipitante.

Toutes les localisations sont possibles : précipitations vasculaires : aorte, artères cérébrales, artères des membres, précipitations rétinienne ou d'une façon générale oculaire, précipitations articulaires, cutanées.

En présence d'une manifestation locale on recherchera d'autres précipitations afin de voir s'il s'agit d'une lésion isolée ou au contraire d'une manifestation d'une diathèse précipitante.

La rétention pathologique, comme nous venons de le voir, peut être très variable dans ses formes comme dans ses lieux d'élection.

DIVERS MOYENS D'INVESTIGATION

VIS-A-VIS DU CHOLESTEROL

Nous avons vu précédemment que le cholestérol était en présence constante dans le sang. C'est dans le sérum sanguin que nous pouvons l'étudier facilement.

Nous allons maintenant passer en revue les diverses méthodes et moyens de laboratoire dont nous disposons pour suivre le cholestérol dans ses comportements et ses variations.

LA CHOLESTEROLEMIE

Il existe de nombreuses méthodes pour doser le cholestérol. C'est la méthode de GRIGAUT, méthode colorimétrique basée sur la réaction de LIEBERMANN qui est la plus couramment employée. Pratiquée avec exactitude, elle donne des résultats d'une précision suffisante pour la pratique courante.

Le taux de la cholestérine du sérum déterminé par la méthode de GRIGAUT est chez l'adulte jeune et normal compris entre 1 gr. 60 et 1 gr. 80.

Le taux dans le plasma excède de quelques centigrammes celui du sérum correspondant.

Le taux de la cholestérine varie avec l'âge.

Chez le nouveau-né : 0 gr. 80 à 1 gr.

Chez l'enfant : 1 gr. 30 environ.

Chez l'adulte jeune : 1 gr. 60 à 1 gr. 80.

Vers 40 ans le taux moyen est de 2 gr.

Chez le vieillard le taux le plus souvent est inférieur à 2 gr.

Nombre d'auteurs ont insisté toutefois sur la variabilité de ces chiffres.

Guy LAROCHE et GRIGAUT ont montré dans leurs travaux les variations strictement parallèles des lipoides du sang et du cholestérol (partie intégrante des lipoides).

COSTE a remarqué que dans l'osteomalacie, maladie dans laquelle il y a un trouble du métabolisme du phosphore, il y avait une dissociation entre les lipoides du sang et le cholestérol.

Aux variations quantitatives du cholestérol viennent s'ajouter des variations qualitatives. WIDAL et ses élèves avaient mis en évidence en 1913 que l'hypercholestérolémie des ictériques prenait un caractère spécial en raison du fait qu'elle était constituée par une quantité élevée de cholestérol libre (non estérifié) s'opposant ainsi à l'hypercholestérolémie des brightiques.

On attache le plus souvent une importance capitale aux résultats du dosage ; ce résultat présente-t-il en réalité une si grande valeur ?

La cholestérine est un corps insoluble dans l'eau. Nous avons insisté sur ce point. Ce caractère d'insolubilité doit être présent à notre esprit quand nous lisons un résultat nous donnant un taux normal, voire même inférieur.

Le fait que la cholestérinémie est normale ne signifie pas qu'il n'y a pas d'excès de cholestérine dans l'organisme, mais bien souvent que le sérum est incapable d'en dissoudre davantage.

Un faible pouvoir de dissolution du sérum vis-à-vis de la cholestérine peut très bien dissimuler une surcharge cholestérinique des tissus.

Notre Maître TIXIER et ses élèves ont insisté sur le point suivant : lorsque nous effectuons un dosage de la cholestérine d'un sérum nous ne dosons pas un corps indépendant, la cholestérine en grande partie est fixée sur les protéines du plasma. C'est de cette fixation sur les albumines que dépend, pour une large part, la solubilisation du cholestérol, d'où pour avoir toute sa valeur un dosage du cholestérol devrait toujours être rapproché du chiffre des albumines totales du sérum.

Les variations du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{protéines totales}}$ reflèteraient plus exactement les variations des manifestations cliniques que celles de la seule cholestérinémie.

Il faudrait même, ajoutent TIXIER, DE SEZE et ECK, étudier séparément les rapports $\frac{\text{cholestérol}}{\text{sérine}}$ et $\frac{\text{cholestérol}}{\text{globuline}}$. Ces liaisons qui unissent le cholestérol à ces albumines semblent en effet différentes.

Nous les étudierons dans le chapitre concernant le pouvoir cholestérolitique.

Il est important de bien mettre en évidence l'inconstance des résultats que donne le dosage du cholestérol du sérum.

LEMAIRE le signalait dans sa thèse. Chez deux malades cliniquement superposables, il obtenait des résultats tout à fait discordants avec le dosage du cholestérol.

Notre Maître TIXIER a vu chez certains de ses malades, dans les premiers temps où il employait comme thérapeutique le Cynara (une augmentation marquée de la cholestérolémie coexistante avec une amélioration clinique très nette.

Donc deux faits se présentaient. D'une part l'amélioration clinique du malade; d'autre part, l'augmentation de la cholestérolémie constatée par un nouveau dosage.

TIXIER voit dans cette augmentation de la cholestérolémie une décharge du cholestérol ou « rétention tissulaire ». Ce taux diminue ensuite sous l'influence du traitement qui augmente le pouvoir cholestérolitique du sérum sanguin.

De nombreux auteurs se sont étonnés des résultats imprévus donnés par le dosage du cholestérol dans le sang. En effet, ils constatent chez leurs malades, soit une disparition totale des phénomènes dûs à l'excès de cholestérol en rétention, soit leur amélioration très nette avec des dosages du cholestérol donnant des résultats discordants.

Nous retrouvons par exemple dans un des bulletins de la Société de Dermatologie de Paris de 1926 quatre observations de malades porteurs de xanthomes traités par l'insuline. Ces observations sont de FLANDIN, DUCOURTIOUX et PECHERY.

Ces observations que nous reproduisons montrent parfaitement les résultats discordants de la cholestérolémie avec l'amélioration cliniquement constatable.

OBSERVATION N° 1

Mme C..., vient consulter le 25 juillet 1925 pour un xanthome tubéreux disséminé à type éruptif datant de un mois. Le foie paraît normal. Examen du sang = Cholestérol 4.10, sérum 2.25, urée 0.32, urines: traces de sucre. Epreuve de la glycosurie alimentaire positive. 50 unités d'insuline Byla pendant vingt jours. Au cours du traitement : résorption progressive des éléments xanthomateux.

5 août, Sang : Cholestérol 3.70, glycémie 2 gr.

20 août, Sang : Cholestérol 1.70, glycémie 1 gr. 80.

Aucun régime spécial n'avait été recommandé à la malade. Arrêt du traitement le 20 août 1925.

Le 28 novembre 1925, la malade est revue. Plus de trace de xanthome. A ce moment, la malade suivait un régime comportant une réduction des Hydrates de carbone.

Sang : cholestérol : 4 gr., glycémie : 1 gr. 40.

Ce qu'il faut retenir de cette observation c'est qu'après interruption du traitement le cholestérol s'est relevé progressivement à un chiffre voisin de son taux initial : 4 gr. La glycémie est restée à un taux sensiblement normal par suite d'une cure de réduction des hydrates de carbone.

Malgré l'élévation nouvelle de la cholestérine, le xanthome n'a pas reparu.

OBSERVATION N° 2

Il s'agit aussi d'un hépatique avec glycémie un peu forte, 1 gr. 95 sans glycosurie.

M. L..., 40 ans, vient le 15 octobre 1925 pour un xanthome tubéreux disséminé à type éruptif. Il a été réformé autrefois pour une affection hépatique. C'est sa deuxième poussée de xanthome. Cette poussée date de la semaine précédente. A l'examen clinique, on trouve un foie un peu gros et sensible.

Urine : traces d'urobiline et indican.

Sang : glycémie : 1 gr. 95, cholestérol : 4 gr. 40, urée : 0 gr. 35.

Du 1^{er} au 16 novembre, ce malade reçoit 350 unités d'insuline.

Au 16 novembre, les éléments xanthomateux ont disparu.

Le 18 novembre, Sang : glycémie : 1 gr. 40, cholestérol : 4 gr. 30, urée : 0 gr. 39.

Le taux du cholestérol ne s'est pas modifié.

Fin novembre, nouvelle poussée de xanthome : glycémie : 1 gr. 25, cholestérol : 4 gr. 30, urée : 0 gr. 40.

Chiffres sensiblement identiques à ceux trouvés au moment de la guérison de la première poussée (16 novembre).

Du 7 au 23 décembre : reprise du traitement par l'insuline. Xanthome peu modifié, cholestérol : 4 gr. 10.

Jusqu'au 9 janvier, poursuite du traitement : disparition des éléments xanthomateux : le cholestérol s'élève à 4 gr. 95.

18 février 1926, nouvelle récurrence remontant à quinze jours avec subictère et vomissements.

Dans l'urine : corps cétonique. Urobiline. Traces d'indican.

Sang : glycémie : 3 gr., cholestérol : 4 gr. 90.

Du 20 au 28 février, le malade reçoit 460 unités d'insuline (endopancrine).

Le 28 février, disparition à peu près totale de l'éruption xanthomateuse.

A cette date, urine : traces d'indican, d'urobiline et d'acétone.

Sang : glycémie : 2 gr. 50, cholestérol : 4 gr. 10.

Chez ce malade, l'insuline ne paraît pas avoir eu d'action sur la cholestérolémie; par contre sur les dépôts cutanés l'insuline semble avoir eu une action nette, les lésions de xanthomes disparaissant chaque fois rapidement.

OBSERVATION N° 3

Mme A..., 44 ans, présente depuis 1912 du xanthélasma palpébral. Ni l'interrogatoire, ni l'examen ne permettent de trouver des signes d'insuffisance hépatique. Le foie est normal à la palpation.

14 décembre 1925 : Urine : sucre 0.

Sang : cholestérol : 2 gr. 60, urée : 0 gr. 38.

Du 16 décembre au 16 janvier. Chaque jour 20 unités d'insuline Byla.

Le 21 janvier 1926 : cholestérol, 1 gr. 60.

Du 25 janvier au 6 février : le traitement est continué à raison de 30 unités par jour.

29 janvier 1926 : cholestérol : 1 gr. 70.

urine : sucre = 0

albumine = 0

traces d'indican; présence d'urobiline.

En résumé, après ce traitement il s'est produit une chute du cholestérol mais aucune modification marquée du xanthélasma.

OBSERVATION N° 4

Etudiant de 17 ans, qui présente un xanthome en tumeur à caractère héréditaire et familial. Premiers éléments à l'âge de 5 ans.

Actuellement xanthélasma palpébral. Tumeur xanthomateuse énorme au talon, au coude, au genou, aux doigts, aux fesses.

19 octobre 1925. Urine : sucre : 0, albumine : 0, acétone : 0.

Pigments et sels biliaires : 0. Traces d'urobiline et d'indican.

Sang : cholestérol : 4 gr. 80, glycémie : 1 gr. 60, urée : 0 gr. 43.

Du 20 octobre au 13 novembre : 1.000 unités d'insuline (Byla et Hoglandol).

Le 11 novembre : cholestérol : 4 gr. 80, glycémie : 1 gr. 45, urée : 0 gr. 50.

Le 20 novembre, après la fin du traitement :

Cholestérol : 4 gr. 60; glycémie : 1 gr. 30; urée : 0 gr. 44.

En résumé, très peu de modifications du taux du cholestérol du sang. Pas de modification marquée des lésions xanthomateuses.

Nous transcrivons également les conclusions générales faites par les auteurs sur ces quatre observations.

1° L'hypercholestérolémie, avec souvent des taux importants, semble constante chez les malades porteurs de xanthomes ou de xanthélasma.

2° Au contraire, le taux de la glycémie est très variable. Bien que le plus souvent il soit au-dessus de la normale. La glycosurie est inconstante.

3° Il semble difficile d'apprécier le rapport entre l'action de l'insuline sur la glycémie d'une part, sur les lésions de xanthomes et l'hypercholestérolémie d'autre part.

4° L'action de l'insuline vis-à-vis du xanthome semble efficace surtout lorsqu'il existe des troubles pancréatiques. Elle est beaucoup moins nette dans les cas d'insuffisance hépatique seule.

5° L'action favorable de l'insuline sur les lésions cutanées peut s'accompagner d'une baisse de l'hypercholestérolémie et on peut voir disparaître des poussées xanthomateuses sans que le taux du cholestérol soit influencé de façon sensible ou durable.

Inversement l'insuline est capable de ramener à la normale un taux élevé d'hypercholestérolémie sans que pour cela les lésions xanthomateuses soient modifiées.

6° Somme toute, il semble que le xanthome constitue un syndrome dermatologique relevant de pathologies diverses et complexes.

Une connaissance plus approfondie de la pathogénie du xanthome et de l'hypercholestérolémie permettrait peut-être d'opposer à chaque type de xanthome un traitement s'adressant à sa cause.

L'insuline nous paraît avoir les indications les plus nettes dans les cas où il existe des troubles de la fonction pancréatique. Dans les autres cas les indications de l'insuline sont discutables.

Si l'on considère ces quatre observations on voit combien le dosage du cholestérol sanguin donne des résultats difficiles à interpréter, ne concordant pas avec les modifications survenues chez le sujet, modifications observées par le nouvel examen clinique.

Les auteurs, d'ailleurs, dans leurs conclusions, font remarquer la difficulté qu'ils ont eu à apprécier l'action de leur traitement sur le taux du cholestérol sanguin?

Donc, le dosage de la cholestérolémie n'apporte pas aux cliniciens une indication exacte de la richesse en cholestérol d'un organisme, car cette cholestérolémie n'est pas le témoin du cholestérol tissulaire en rétention, elle dépend, en effet, du pouvoir dissolvant du sérum vis-à-vis du cholestérol, pouvoir très variable selon les sujets.

De plus, si l'on voulait s'en tenir pour décrire les maladies par excès de cholestérol, uniquement au dosage du cholestérol sanguin, le cadre en serait extrêmement restreint.

Nous ne pourrions envisager que certains diabètes hyperlipémiques, certains psoriasis, les xanthomes qui d'ailleurs ne s'accompagnent pas toujours d'hypercholestérolémie; les néphroses lipidiques et quelques maladies rares où l'on observe l'augmentation du cholestérol sanguin, au milieu de bien d'autres

perturbations humorales, pourraient encore rentrer dans ce cadre.

On hésiterait à ranger dans ces maladies hypercholestérimiques les scléroses aortiques ou vasculaires, car si le cholestérol est parfois élevé chez les athéromateux, il est sensiblement normal chez beaucoup d'autres ou tout au moins son taux est si peu élevé qu'on ne saurait, à vrai dire, parler d'hypercholestérimie. C'est pourquoi, pour toutes ces raisons, nous nous étendrons dans notre chapitre Thérapeutique, sur les maladies dans lesquelles on est en droit d'admettre l'existence d'une précipitation ou d'une rétention tissulaire du cholestérol quelle qu'en soit le siège et surtout quel que soit le taux du cholestérol sanguin.

Pour nous résumer sur la cholestérolémie, nous dirons qu'étant donné son manque de concordance dans les résultats qu'elle apporte avec les examens cliniques pratiqués successivement, d'où il découle une grande difficulté d'interprétation qui se révèle même souvent impossible, il fallait donc chercher d'autres moyens d'investigation.

C'est à quoi se sont attaqués LOEPER et LEMAIRE ainsi que d'autres auteurs.

Nous allons maintenant passer en revue ces divers autres moyens d'investigation.

INTRA DERMO REACTION

Cette méthode d'investigation a été préconisée par LÆPER; LEMAIRE l'a exposée dans sa thèse.

Cette méthode consiste à injecter strictement dans le derme deux à trois dixièmes de CM³, soit d'une solution huileuse à 3 ou 5 % (LÆBER et LEMAIRE), soit d'une suspension colloïdale (Jacques DECOURT) au titre de 1.65 de cholestérol pour 1.000.

La lecture du résultat se fait ainsi : l'aspect « peau d'orange » de la peau disparaît en quelques heures quand l'I.D.R. est négative. Si elle est positive, on ne pourra en général la lire qu'au delà du troisième jour; dans les cas les plus typiques, la réaction est papulo-erythémateuse, induration nodulaire, nette, de la taille d'une pièce de deux francs.

LEMAIRE n'a eu des réactions positives que dans la goutte, le xanthome, le rhumatisme déformant; les résultats obtenus ont été variables dans les cas de lithiase.

LEMAIRE a pratiqué chez un certain nombre de malades, en même temps que l'I.D.R. un dosage du cholestérol du sang. Sur 11 dosages effectués, 9 malades montrèrent une hypercholesté-

rolémie nette, oscillant entre 1 gr. 90 et 5 gr. 40. C'est chez eux qu'il vit les I.D.R. les plus nettes.

Chez les autres à I.D.R. négative, le taux du cholestérol était soit diminué, soit normal.

Mais, dans 24 cas avec cholestérol fortement ou légèrement augmenté, l'I.D.R. avait été négatif.

Donc, le caractère positif ou négatif de l'I.D.R. n'est donc pas en rapport avec le taux de la cholestérolémie.

Quand elle est positive, elle traduit la tendance précipitante vis-à-vis du cholestérol d'un organisme généralement hypercholestérinique.

Les I.D.R. faites avec la suspension colloïdale de cholestérol donnant sensiblement les mêmes résultats qu'avec la méthode précédente.

LEMAIRE dit dans sa thèse : « On ne peut pas l'affirmer, « une réaction + s'accompagne, mais pas toujours, d'une « hypercholestérinémie. Par contre, il est un certain nombre de « cas de réactions — où l'hypercholestérinémie est importante. « On peut donc conclure que l'I.D.R. n'est pas en rapport avec « le taux de la cholestérinémie, mais qu'elle traduit les tendan- « ces précipitantes extériorisées ou non, sous forme de dépôts « appréciables, d'un organisme déterminé à un moment donné. » Et dans sa thèse, LEMAIRE montre tel malade présentant une I.D.R. très positive avec 1 gr. 65 et tel autre malade présentant une I.D.R. négative avec une cholestérolémie à 2 gr. 70.

LÆPER, BINET et LEMAIRE donnent une explication de ces résultats paradoxaux. Ils disent : « L'inconstance de l'I.D.R. « ne doit pas pourtant surprendre. La précipitation lithiasique « est chose biliaire au sens strict du mot; précipitation locale « et non générale ou simplement élective; elle n'est pas compa- « rable aux précipitations tissulaires de la goutte et du rhuma- « tisme déformant. »

Nous voyons donc que ce nouveau moyen préconisé par LEMAIRE n'apporte pas aux cliniciens, des résultats régulièrement précis. LEMAIRE le fait d'ailleurs observer lui-même.

C'est pourquoi, continuant ces recherches avec LÆPER, LEMAIRE s'efforça de trouver une méthode de laboratoire donnant des résultats en rapport avec ceux donnés par la clinique. C'est ainsi qu'ils arrivèrent à la recherche du pouvoir cholestérololytique du sérum sanguin.

Avant d'en arriver au pouvoir cholestérololytique, nous décri- rons encore deux moyens de recherche du cholestérol.

LA REACTION DE FLOCCULATION

A LA SUSPENSION COLLOIDALE DE CHOLESTEROL

On utilise dans cette méthode, la même suspension colloïdale de cholestérine que pour l'I.D.R. (Jacques DECOURT).

Comme matériel, il faut une suspension colloïdale de cholestérine, de l'eau bi-distillée, des tubes à hémolyse. Le sérum du malade à étudier, sera recueilli à jeun. Quand on l'utilisera, on veillera à ce qu'il ne contienne pas de globules. Dans chacun des douze tubes à hémolyse, le dernier servant de témoin, on verse 1 CC d'eau bi-distillée.

Dans le premier, on verse 1 CC du sérum à étudier, on mélange, puis on prélève de ce tube 1 CC du mélange que l'on verse dans le deuxième tube et ainsi de suite. On obtient ainsi une dilution croissante du sérum du malade dans l'eau bi-distillée. Le douzième tube ne reçoit pas de sérum.

On ajoute alors 1 CC de la suspension colloïdale de cholestérol dans les douze tubes. On agite pour mélanger.

On bouche les tubes.

Au bout de 24 heures, dans les tubes qui doivent précipiter la floculation est complète.

C'est à ce moment qu'on lit la réaction.

Elle n'a pas de valeur si le tube témoin a floculé.

Réaction négative : Tube 1, tube 2 = floculation total CH. précipite au fond.

Tube 3 et QF T. 4 floculent partiellement.

Dans les autres tubes pas de précipitation.

Rection positive : Il s'ajoute alors une zone de précipitation partielle ou totale affectant tout ou partie des tubes 5, 6, 7, 8 et 9.

Cette réaction est en règle négative au cours des maladies les plus diverses hormis les maladies précipitantes.

Une réserve toutefois : elle se révèle positive dans les syphilis évolutives et surtout dans les syphilis secondaires (J. DECOURT).

De même les ictères peuvent provoquer, mais inconstamment, une floculation très partielle (LARR. Ictère cattharal à réaction positive.)

Le R.A.A. tend à augmenter la zone nitiale de floculation.

Ces réserves étant faites, la réaction de floculation paraît avoir une valeur certaine dans le diagnostic des maladies précipitantes.

FUNCK et REMY, de Strasbourg, ont également mis au point une méthode pour mesurer la cholestéropexie. Ils comparent le taux du cholestérol plasmatique avec le taux du cholestérol

térol globulaire. Normalement, nous l'avons dit antérieurement, les variations sont de l'ordre de quelques centigrammes. Mais, dans les cas où il y a fixation de cholestérol dans les tissus, il y a augmentation du cholestérol globulaire par rapport au cholestérol plasmatique.

Cette méthode de mesure du cholestérol donne d'excellents résultats pour la recherche des rétentions tissulaires.

Nous allons maintenant décrire le moyen de laboratoire qui nous semble avoir donné les résultats les plus précis et les plus concordants avec les examens cliniques pratiqués sur les malades pendant la durée de leur traitement.

Il s'agit du **pouvoir cholestérololytique**, méthode due à LÉPER et LEMAIRE.

DETERMINATION DU POUVOIR CHOLESTEROLYTIQUE

Pour préciser les rapports entre l'I.D.R. à la cholestérine et la teneur du sérum en cholestérol, LEMAIRE a étudié les pouvoirs dissolvants du sérum de différents sujets vis-à-vis de la cholestérine. La détermination du Pouvoir cholestérololytique a pour but de mettre en évidence la faculté pour un sérum de pouvoir dissoudre « in vitro » de la cholestérine, C.A.D. de ne pas être saturé en ce corps ou bien de précipiter du cholestérol au contact de cholestérol. C'est-à-dire d'être sursaturé en cholestérol.

TECHNIQUE DE LA RECHERCHE DU POUVOIR CHOLESTEROLYTIQUE (Méthode décrite par LÉPER et LEMAIRE)

Le sang est prélevé par ponction veineuse ou par ventouses scarifiées, 20 CC environ : le sérum bien décanté est partagé en deux portions de 3 à 5 CC. Avec l'une des portions, on pratique un dosage du cholestérol par la méthode de GRIGAUT.

L'autre portion est mise dans un tube stérile en contact avec 0 gr. 02 de cholestérol cristallisé, pulvérisé par Cm³ de sérum, soit 60 gr. pour 3 CC de sérum. Ce sérum additionné de cholestérol est mis à l'étuve entre 38 et 40°; pendant 48 à 72 heures.

Il faut agiter le tube une à deux fois chaque jour. Après le séjour à l'étuve, le mélange est soigneusement filtré et le cholestérol est dosé comme précédemment sur une partie aliquote du filtrat. C'est la comparaison des deux taux de cholestérine de la portion I et de la portion II du sérum qui va permettre de déterminer le pouvoir cholestérolitique de ce sérum.

Soit « a » la concentration initiale du sérum en cholestérine ?

Soit « b » la concentration après addition de cholestérol et séjour à l'étuve : par définition le pouvoir cholestérolitique est donné par l'expression :

$$P.C. = b - a$$

a

Si $b > a$; le sérum dissout du cholestérol et son pouvoir cholestérolitique est dit positif.

Au contraire si $b < a$, le sérum précipité de la cholestérine et son pouvoir cholestérolitique est dit négatif.

1^{er} Cas : supposons que pour un malade A le dosage initial de la cholestérine dans le sérum donne le chiffre de 2 gr. 10 et le deuxième dosage le chiffre de 1 gr. 20 de cholestérine. La soustraction de ces 2 chiffres donne une différence de 0 gr. 90 en faveur du taux initial de la cholestérinémie.

Ce chiffre de 0 gr. 90 représente la quantité de cholestérine qui se serait précipitée d'un litre de sérum in vitro pendant son séjour à l'étuve. On dit qu'un tel sérum est doué d'un pouvoir cholestérolitique négatif. En effet, mis au contact de la cholestérine libre, il précipite sa propre cholestérine qu'il tient en dissolution. Dans la mesure où l'on peut rapporter in vivo ce qui se passe in vitro, ce sérum en circulant va déposer sa cholestérine dans les tissus provoquant ainsi une surcharge cholestérinique tissulaire.

Pour calculer le taux du pouvoir cholestérolitique, il suffit de diviser la différence entre les deux dosages (c'est-à-dire 1 gr. 20 — 2 grammes 10 = — 0 gr. 90) par le chiffre initial de la cholestérine, soit 2 gr. 10, ce qui fait :

$$\frac{- 0 \text{ gr. } 90}{2 \text{ gr. } 10} = - 0,43 \text{ (ou } - 43 \text{ \%)}$$

Ce calcul montre que le sérum du malade A a un pouvoir cholestérolitique négatif (chiffre initial > second chiffre) de — 43 %, calculé par rapport à son taux initial de cholestérinémie.

2^e Cas : supposons un malade B, dont le dosage initial de cholestérine dans le sérum donne également le chiffre de 2 gr. 10 comme dans le cas R. Mais après addition de cholestérine et passage à l'étuve comme dans le cas précédent, le second chiffre est de 3 gr. 50. Le calcul de son pouvoir cholestérolitique se présente de la façon suivante : différence en faveur du second dosage (3 gr. 50 — 2 gr. 10 = 1 gr. 40). Le chiffre de 1 gr. 40 représente la quantité de cholestérine qui se serait dissoute dans un litre de sérum in vitro pendant son séjour à l'étuve. Un tel sérum a un pouvoir cholestérolitique positif puisque mis au contact de cholestérine libre il est capable d'en dissoudre. Dans la mesure où l'on peut rapporter in vivo ce qui se passe

in vitro on peut concevoir que ce sérum, en circulant, au lieu de précipiter sa propre cholestérine, va au contraire en dissoudre et en enlever aux tissus qu'il baigne si ceux-là en sont surchargés.

Le calcul du pouvoir cholestérolitique de ce sérum B s'effectue en divisant la différence des deux dosages (c'est-à-dire 3 gr. 50 — 2 grammes 10 = 1 gr. 40) par le chiffre initial de la cholestérine (2 gr. 10) ce qui donne :

$$\frac{+ 1. \text{ gr. } 40}{2 \text{ gr. } 10} = + 0,66 \text{ (ou } + 66 \text{ \%)}.$$

Ce calcul montre donc que le sérum du malade B a un pouvoir cholestérolitique positif (chiffre initial < second chiffre) de + 66 % calculé par rapport au taux initial de cholestérine.

Par ces deux exemples, on voit comment deux malades ayant le même taux de cholestérine sanguine, soit 2 gr. 10, peuvent être classés différemment lorsqu'on détermine leur pouvoir cholestérolitique. *Cliniquement*, ils eussent paru superposables si l'on ne s'était contenté chez eux que d'un simple dosage de la cholestérolémie alors qu'ils se révèlent très différents par la mesure de leur pouvoir cholestérolitique. L'avenir du malade A, avec une cholestérolémie de 2 gr. 10 mais avec un pouvoir précipitant de — 43 % est certainement moins favorable que celui du malade B, qui a le même taux de cholestérolémie, 2 gr. 10, mais avec un pouvoir cholestérolitique positif à 66 %.

Cette étude du Pouvoir cholestérolitique a été reprise par TIXIER et ses collaborateurs qui, depuis trois ans, la pratiquent d'une manière courante.

TIXIER fait remarquer combien cette méthode lui donne des résultats en accord avec la clinique et l'évolution des affections de ses malades.

Il n'a plus de résultats paradoxaux comme il en obtenait avec le simple dosage du cholestérol du sérum.

On connaît les principes de la méthode de la mesure du cholestérol : un sérum peut se comporter de trois façons différentes vis-à-vis du cholestérol.

1° Ou bien le sérum mis en contact avec le cholestérol se montre capable d'en dissoudre une certaine quantité : le pouvoir cholestérolitique est dit positif ou dissolvant.

2° Ou bien, mis en contact avec du cholestérol, le sérum précipite une partie de son cholestérol : le pouvoir cholestérolitique est alors dit négatif ou précipitant.

3° Ou bien, malgré l'addition de cholestérol, le taux de la cholestérolémie reste inchangé : le Pouvoir cholestérolitique est nul, le sérum est équilibré, n'ayant ni tendance précipitante ni tendance dissolvante.

LÉPER et LEMAIRE avaient mis en évidence ces divers comportements du sérum à l'égard du cholestérol.

Des critiques ont été formulées au sujet de ces travaux.

Elles ont surtout porté sur la réalité du pouvoir cholestérolitique négatif, c'est-à-dire, de la possibilité pour un sérum d'abandonner une partie de son cholestérol au contact de cristaux de cholestérol.

TIXIER et ses élèves ont repris les travaux de LÉPER et LEMAIRE à ce sujet et ont observé, eux aussi, de nombreuses fois, la réalité du Pouvoir cholestérolitique négatif.

Ils ont demandé à plusieurs expérimentateurs différents de reprendre les travaux sur le Pouvoir cholestérolitique négatif. Tous ces expérimentateurs ont été à même à plusieurs reprises de constater ce pouvoir cholestérolitique; c'est-à-dire, qu'ils ont vu le sérum précipiter une partie de son cholestérol mis en contact avec des cristaux de cholestérol.

SANNIE, HUGUENIN et TRUHAUT ont publié à la Société d'Hématologie, en février 1935, une observation d'une précipitation spontanée du cholestérol dans le plasma. Nous en reproduisons les passages essentiels.

« Le sang que nous avons eu à examiner provenait d'une
« malade atteinte d'un cancer ovarien, découvert à l'autopsie,
« avec métastases hépatiques importantes ayant entraîné un
ictère massif. Elle présentait divers signes d'insuffisance hépa-
« tique, dont un syndrome hémogéno-hémophilique; un temps
« de coagulation retardé (10 puis 20, puis 42 minutes) avec
« sédimentation presque complète, et surtout un temps de sai-
« gnement allongé (6 minutes) avec une diminution considéra-
« ble de la rétractilité du caillot, mais sans signe du lacet. Ce
« syndrome d'hémogéno hémophile s'accompagnait d'hémorra-
« gies diverses. Il faut souligner en effet le fait important que
« cette malade présentait à ce moment une attaque brutale de
« son parenchyme hépatique.

« Nous avons soumis le sang de cette malade à la centrifuga-
« tion, presque aussitôt après son prélèvement nous avons
« obtenu un plasma fortement coloré en jaune verdâtre sur-
« montant une purée globulaire très visqueuse. Le dosage du
« cholestérol a été effectué sur ce plasma par la technique colo-
« rimétrique de GRIGAUT et nous a donné le chiffre de 4 gr. 24
« par litre. Le plasma non employé pour le dosage, limpide au
« début, montra après 20 à 30 minutes, une précipitation de
« petites masses cristallines dont la quantité augmenta peu à
« peu avec le temps. Après une heure d'attente nous les avons
« isolées par filtration et après les avoir lavées à l'eau distillée,
« puis avec un peu d'alcool absolu à froid, nous avons pu cons-
« tater qu'il s'agissait de cholestérol dont elles donnaient les
« réactions de solubilité (chloroforme) et de coloration (Lieber-
« man, Salcowsky). La faible quantité de substance dont nous
« disposions ne nous a pas permis d'en prendre le point de
« fusion, ni d'en examiner au microscope la forme cristalline.

« Nous avons donc ici un cas de précipitation du cholestérol
« coïncidant avec une hypercholestérolémie dont le taux, à vrai
« dire, est loin d'être exceptionnel et ne saurait être une cause
« suffisante pour expliquer cette précipitation ».

Donc, dans ce cas, il y a eu une précipitation du cholestérol (mais sans qu'on en ait additionné sous forme de cristaux, par simple contact avec l'air) du plasma retiré de l'organisme.

Les auteurs de cette publication ajoutent que cette précipitation ne semblait pas se produire « in vivo » car la malade ne présentait pas de dépôts cholestériniques. Ils ont effectué de nouvelles prises de sang à la malade, mais ils n'ont plus observé avant sa mort, qui survint 23 jours après le premier examen, de nouvelles précipitations.

Nous continuerons ce chapitre en faisant remarquer que quand nous faisons pratiquer sur le sérum d'un malade la recherche du Pouvoir cholestérolitique, le résultat obtenu nous montre soit un pouvoir dissolvant, soit un pouvoir nul, soit un pouvoir précipitant de ce sérum vis à vis du cholestérol. C'est là où est l'intérêt de la méthode car nous savons exactement à ce moment comment se comporte le sérum de ce malade vis à vis du cholestérol. Tandis que le simple dosage du cholestérol ne nous donne qu'un résultat d'un intérêt discutable car sujet à une interprétation.

Les variations du pouvoir cholestérolitique évaluées en pourcentages de cholestérol dissous ou précipité, oscillent dans les cas habituels entre + 30% et — 30%.

Nous avons quelquefois des variations allant jusqu'à + 80 % ou — 80 %, mais ce sont là des chiffres extrêmes.

Pour suivre d'une façon utile un malade il ne faudra pas se contenter d'une seule recherche du pouvoir cholestérolitique, mais il faudra en pratiquer plusieurs, échelonnées pendant la durée du traitement. On obtiendra ainsi une courbe qui permettra de suivre les variations du pouvoir cholestérolitique chez ce sujet.

TIXIER montre par des exemples combien la mesure du pouvoir cholestérolitique donne des résultats plus précis sans besoin d'interprétation. Chez ses malades cités en exemple, il avait en même temps que mesuré le pouvoir cholestérolitique, dosé la cholestérine du sérum.

M. C... avant traitement : Cholestérolémie : 2 gr. 72.

P. Ch. — 16

Après traitement (Cynara) : cholestérolémie : 2 gr. 50.

P. Ch. + 12

On voit par cet exemple que si l'on s'était borné uniquement au taux de la cholestérolémie, sa très légère diminution, après le traitement, n'aurait pas cadré avec la nette amélioration clinique constatée.

Tandis que la mesure du Pouvoir cholestérolitique faite après le traitement, montre le changement complet du comportement du sérum vis-à-vis du cholestérol : variation de 28 %.

Dans une autre observation, TIXIER montre que chez un

sujet atteint de psoriasis, la cholestérolémie était de trois grammes et le pouvoir cholestérolitique de 0.

Ce malade est traité par injections intra-veineuses d'un extrait de *Cynara scolymus*. A sa guérison, sa cholestérolémie est de 3 grammes; donc absolument inchangée, mais son pouvoir cholestérolitique est passé de 0 à + 32, soit une augmentation du pouvoir dissolvant de son sérum de 32 %.

Dans d'autres observations que nous publierons dans cette thèse, nous montrerons d'autres cas où le simple dosage du cholestérol aurait été trompeur, alors que la mesure du Pouvoir cholestérolitique donnait un résultat précis de l'état humoral du sujet.

Donc, ce qui est intéressant, ce n'est pas de tenter de faire baisser le taux du cholestérol, mais c'est de modifier complètement, ou tout au moins d'améliorer, le comportement du sérum vis-à-vis du cholestérol, c'est-à-dire, de tenter de rendre le pouvoir cholestérolitique nettement positif. On voit fréquemment des taux faibles de cholestérol dans le sérum avec un pouvoir cholestérolitique très négatif.

Le gros intérêt de la mesure du pouvoir cholestérolitique, c'est que l'on obtient un résultat précis qui ne demande pas d'interprétation et qui ne donne pas de résultats paradoxaux, le résultat obtenu concorde avec la clinique.

RESULTATS DONNES PAR LA RECHERCHE DU POUVOIR CHOLESTEROLYTIQUE CHEZ LES SUJETS SAINS

CHEZ L'ENFANT

D'une façon générale, le sérum est en équilibre, on ne constate aucune variation marquée.

On ne voit que très exceptionnellement une tendance précipitante et la tendance générale serait une dissolution de tout excès de cholestérol.

CHEZ L'ADULTE

On voit déjà apparaître des variations. Il n'est pas rare de trouver des sérums précipitants (pouvoir cholestérolitique négatif). Mais cependant, il faut mettre en évidence que dans la grande majorité des cas, le sérum chez l'adulte a un pouvoir dissolvant.

Chez des sujets adultes à pouvoir cholestérolytique négatif, il faudra par des recherches espacées, mais répétées, suivre la courbe générale de leur pouvoir cholestérolytique; si celle-ci n'a pas tendance à revenir vers un pouvoir cholestérolytique positif, il sera très intéressant de suivre ces sujets pour voir si chez eux n'apparaîtra pas ultérieurement, une diathèse précipitante.

APRÈS 60 ANS

Chez l'individu sain, la majorité des sérums a un pouvoir précipitant.

Si l'on considère des sujets porteurs de précipitation de cholestérol, soit cutanée, soit rétinienne, soit des athéromateux, la proportion s'accroît encore et l'on a 85 % de ces sujets avec un pouvoir cholestérolytique négatif.

Le dosage du cholestérol du sérum avait donné chez ces sujets des taux variant entre 2 gr. et 4 gr. ; ce qui confirme très nettement ce que LÉPER avait observé : qu'il n'y a pas de concordance entre le taux du cholestérol d'un sérum et son pouvoir cholestérolytique et qu'il peut y avoir une discordance apparente entre une cholestérolémie normale et une I.D.R. positive.

RESULTATS DONNES PAR LA RECHERCHE DU POUVOIR CHOLESTEROLYTIQUE

CHEZ DES SUJETS PATHOLOGIQUES

TIXIER et ECK publient les résultats obtenus sur divers malades chez qui ils avaient mesuré le pouvoir cholestérolytique.

SUJETS TUBERCULEUX

Trente-six malades atteints de tuberculose pulmonaire.

a) 24 malades où le pouvoir cholestérolytique est nettement positif. Sur ces 24 cas, dix fois la mort est survenue dans les deux mois qui ont suivi le dosage. 4 autres malades pouvaient être considérés comme perdus. Les 10 autres, formes moins graves, porteurs de pneumo.

b) 5 malades dont le sérum ne dissout ni ne précipite le cholestérol (trois T. bilat. évolutive et une lobite enrayée par pneumo.)

c) 7 cas dont le sérum précipite du cholestérol.

Une seule T. bilat. évolutive ultérieurement décédée.

Une P.P. très riche en cholestérol (34 ans).

Un pneumo ancien, une T. fibreuse (45 ans), évoluant depuis 8 ans, 3 T. compliquées de cirrhoses alcooliques, avec polynévrite dont une décédée.

Sauf un cas de T. évolutive mortelle, tous les pouvoirs cholestérololytiques négatifs concernent soit des sujets âgés à T. torpide, soit des sujets éthyliques, au foie très touché; chez ces malades, la recherche du pouvoir cholestérololytique a une valeur pronostic, alors que le dosage du cholestérol n'en présentait aucune.

SUJETS AGÉS ATHÉROMATEUX

Sur trente-deux cas chez lesquels l'hypercholestérolémie pouvait être suspectée cliniquement, les dosages nous ont donné des chiffres variant entre 7 grammes et 0 gr. 95.

REPARTITION

12 cas au-dessous de 2 grammes, 14 cas entre 2 et 3 grammes; 6 au-dessus de 3 grammes.

RESULTATS AVEC LA MESURE DU POUVOIR CHOLESTEROLYTIQUE

Quatre fois, le sérum a pu dissoudre un excès de cholestérol.

21 fois (soit 84 %) le sérum n'a pu dissoudre de cholestérol.

Et dans ces 21 cas, 18 fois le sérum a précipité du cholestérol.

Les sérums étudiés ont précipité en moyenne 16 % de leur teneur en cholestérol.

La fréquence d'une précipitation du cholestérol dans le sérum des vieillards, s'oppose à la grande variabilité du taux de ce cholestérol. Et s'il était permis de conclure d'expérience « in vitro » à ce qui se passe « in vivo » on pourrait admettre que si nombre d'athéromateux cliniquement indiscutables, présentent un taux de cholestérol normal ou sub normal, c'est par suite d'une impossibilité du sérum à dissoudre plus de cholestérol.

SUJETS DIVERS

Dans le psoriasis, nous avons trouvé dans certains cas des taux très importants de cholestérol dans les squames, mais dans d'autres cas, nous n'avons trouvé aucun trouble du métabolisme du cholestérol. Ceci explique les succès thérapeutiques obtenus dans les premiers cas par injection de Cynara entraînant une augmentation du pouvoir cholestérolitique et les échecs subis dans le deuxième cas par le même traitement, là où il n'y a aucun trouble du métabolisme du cholestérol. D'où nous pensons qu'il y a deux étiologies différentes pour le psoriasis. L'une avec troubles du métabolisme du cholestérol, l'autre sans variations de ce métabolisme.

Au cours de syndromes hémorragiques, le pouvoir dissolvant est très nettement positif. Chez une malade de TIXIER, porteuse de xanthélasma très marqué, une poussée de purpura s'accompagna d'un pouvoir dissolvant de plus de 50 %. Après guérison de ce syndrome hémorragique, le pouvoir précipitant devint négatif, comme d'ailleurs devait le faire penser les précipitations cutanées.

Dans ces divers cas, le dosage du cholestérol dans le sang ne donnait que des résultats contradictoires.

Cette opposition entre un pouvoir cholestérolitique presque toujours négatif et des taux de cholestérol très variés chez des sujets cliniquement superposables, est en accord avec les constatations de LÖEPER qui a observé :

1° Qu'il n'y a pas concordance entre le taux du cholestérol d'un sérum et son pouvoir cholestérolitique.

2° Qu'il peut y avoir discordance apparente entre une cholestérolémie normale et une intradermo réaction positive.

3° Que les fortes hypercholestérolémies à introdermo réactions négatives s'accompagnent d'un pouvoir cholestérolitique élevé.

Bien qu'il soit difficile de conclure de ce qui se passe « in vitro » à ce qui se passe « in vivo », on peut dire que la répétition de la mesure de ce pouvoir cholestérolitique permet d'établir pour un individu donné une courbe qui indique l'allure générale de l'évolution de la diathèse précipitante et la façon dont le terrain réagit aux divers essais thérapeutiques.

Comme conclusion, nous citerons les paroles de TIXIER : « L'expérience commencée en 1928 par LÖEPER, continuée par nous, montrera peut-être qu'il est possible d'atteindre par la mesure du pouvoir cholestérolitique, une partie de ce que la seule mesure du taux du cholestérol sanguin laisse encore dans l'ombre. »

TRAITEMENT DES MALADIES PAR EXCES DE CHOLESTERINE

Le traitement des maladies par excès de cholestérine se propose un triple but :

1° Corriger ou prévenir la tendance précipitante du cholestérol plasmatique.

2° Faciliter la dissolution et la résorption des dépôts cholestériniques déjà formés.

3° Eliminer la cholestérine en excès.

Les produits variés et nombreux ont été utilisés. Ils ont donné des résultats inégaux. Nous allons passer en revue les plus courants.

I. — PRODUITS CHIMIQUES

a) **L'iode** : La prescription de l'iode sous forme quelconque, est le premier reflexe du médecin en présence d'une surcharge cholestérinique.

L'emploi universel de ce métalloïde sous toutes ses formes (libre, en solution, à l'état colloïdal, ou encore combiné à d'autres corps), témoigne de la valeur de cet agent thérapeutique.

CHAUFFARD et OLLIVIER, en 1934, ont publié d'excellents résultats obtenus avec une suspension colloïdale d'iode, ou bien avec une association iode-hexaméthylène tétramine.

De GENNÉS a lui aussi publié la même année des observations montrant l'amélioration nette avec quelques inconstances cependant de ses malades traités par l'iode.

TIXIER a utilisé aux mêmes fins la solution de lugol ou même la teinture d'iode du codex.

Expérimentalement, SIMONNET et TANRET ont montré l'action empêchante des iodures sur les précipitations vasculaires de la cholestérine. L'administration quotidienne d'iodure empêche ou retarde chez l'animal, la calcification artérielle au cours de l'intoxication expérimentale par la Vitamine D.

TIXIER a observé chez l'homme cette action empêchante de l'iode sur les précipitations cholestériniques. Il a vu quelquefois un pouvoir cholestérolitique positif apparaître après les cures iodées. Mais, ajoute TIXIER, nos observations qui comportent l'étude systématique du pouvoir cholestérolitique au cours de la médication iodée, ne concerne que des sujets chez qui l'iode ne fut qu'un élément d'une thérapeutique complexe, en sorte qu'il lui est difficile de savoir la part exacte qui revient à l'iode dans les modifications du pouvoir cholestérolitique observées. Mais, au cours du traitement par l'iode, il

faut toujours craindre les accidents d'iodisme dont certains sont extrêmement graves.

b) **Le rhodanate de potassium** : Ce produit semble avoir une action nettement favorable sur les scléroses vasculaires; ses parentés pharmaco-dynamiques avec l'iode, sa tolérance, doivent le faire considérer comme un bon agent thérapeutique contre les précipitations cholestériniques vasculaires.

c) **Le sulfate de soude et le phtaléine** ont été utilisés par LÉPER et BINET. Ces auteurs ont montré l'action de ces deux produits sur le taux du cholestérol sanguin.

d) **Les dérivés de l'acide phénylcinchonique** exercent, surtout leur action sur la sécrétion hépatobiliaire. Ils agissent sur l'élimination de la cholestérine par cette voie.

e) **Le dinitrophénol** doit être employé avec prudence. Il donne des résultats dans le traitement des surcharges cholestériniques des obèses.

De tous ces produits chimiques utilisés, le plus employé est l'iode. Cette médication doit être longtemps poursuivie. La chute du cholestérol est précédée dans la règle pendant les premiers temps du traitement d'une augmentation de la cholestérine. C'est ce que TIXIER et de SEZE ont vu également chez certains de leurs malades traités par l'extrait d'artichaut. Ils ont vu là la preuve de la mobilisation du cholestérol de l'organisme, contenu dans cet organisme sous forme de « rétention tissulaire » mobilisée sous l'influence première du médicament.

II. — PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES

a) **Les extraits thyroïdiens** : De nombreux auteurs se sont occupés de cette thérapeutique. De nombreux travaux cliniques et expérimentaux ont démontré l'influence des extraits thyroïdiens sur le taux de la cholestérine sanguine. EISELSBERG, PICK et PINELES ont constaté après thyroïdectomie chez l'animal, l'apparition de sclérose aortique. BIEDL, au cours de travaux analogues, a constaté le même phénomène.

D'autres expérimentateurs qui avaient eux aussi pratiqué la thyroïdectomie chez des animaux, ont évité la sclérose artérielle en leur faisant absorber des préparations thyroïdiennes.

En 1922, EPSTEIN et LANDE montrent qu'il existe au cours des troubles thyroïdiens une relation certaine entre le taux du métabolisme basal et celui du cholestérol sanguin; le taux du cholestérol sanguin serait le plus souvent élevé quand le métabolisme basal est abaissé.

Guy LAROCHE, étudiant les variations du cholestérol chez les hyperthyroïdiens, a montré que le taux du cholestérol san-

guin est particulièrement bas chez les basedowiens, exception faite des cas où il existe une hypertension associée.

Les expériences de M. et M. DIDRY les amènent à cette conclusion que le taux de la cholestérolémie est en quelque sorte inversement proportionnel à l'activité de la glande thyroïde.

De GENNES, au cours de ses essais de traitement de l'hypercholestérolémie par l'extrait thyroïdien, n'est pas complètement d'accord d'après les résultats qu'il a obtenus avec les auteurs précédents.

Se basant sur les rapports étroits qui semblent unir l'activité de la glande thyroïde et le taux du cholestérol sanguin, certains auteurs comme PIJOAN et BERARD préfèrent suivre la courbe du cholestérol plutôt que celle du métabolisme basal au cours des états hypothyroïdiens ou après une thyroïdectomie.

M. et M. MAX LEVY ont consacré de nombreux travaux à la cure des états hypercholestériniques par la thyrosine. Leurs malades recevaient deux injections de 1 mmg. intraveineux par semaine, ceci pendant trois semaines, ce qui fait un total pour le traitement de 6 mmg. Les malades étaient suivis par dosages répétés du cholestérol sanguin. Ils obtenaient une chute assez rapide dans les trois mois qui suivaient le traitement. Les malades devaient être suivis de près, car cette thérapeutique n'est pas sans inconvénient. Si la fatigue, la lassitude, l'inappétence, l'amaigrissement apparaissent, il est nécessaire d'espacer les injections.

Il semble que c'est sous forme de thyroxine en injections que la médication thyroïdienne est la plus active vis-à-vis du taux du cholestérol sanguin.

Plusieurs auteurs, De GENNES, C. LIAN, ont utilisé la thyroxine par voie digestive dans les affections artérielles. Ils conseillent la prise quotidienne de 1 mmg. de thyroxine pendant deux à quatre semaines, ce traitement d'attaque devant être suivi de cures d'entretien espacées.

TIXIER, chez ses malades, a peu utilisé les extraits thyroïdiens au cours des maladies par surcharge cholestérinique; il a utilisé ces extraits dans les syndromes de néphrose lipoïdiques purs ou associés. Les variations parallèles du taux du cholestérol et de l'équilibre sérine-globuline qu'il a observé sous l'action du traitement thyroïdien, montre bien l'intimité des rapports qui unissent le métabolisme des protéides à celui des lipides.

b) L'Insuline :

C'est par une communication de M. LABBE que l'attention fut attirée en 1924 sur l'action de l'insuline sur la cholestérinémie. Cet auteur signale la fréquence avec laquelle, en même temps que la glycémie, s'abaisse le taux du cholestérol sous l'influence de l'insulinothérapie. Il observe en même temps une

marche parallèle entre la baisse de la lipémie et la baisse de l'acétonie.

Léon TIXIER fait observer que l'insuline influence favorablement la cholestérolémie, alors que l'insuffisance hépatique n'est pas en cause; il ajoute également que d'autres thérapeutiques que l'insuline lui ont donné des résultats dans l'hyperlipémie des diabétiques. C'est ainsi que chez trois de ses malades diabétiques, leurs cholestérinémies dépassant 5 gr., ont été ramenées aux environs de 3 gr. sous l'action du Cynara, sans modification de leur glycémie (Revue de Médecine Avril 1937).

De nombreux auteurs, RAVAUT, BITH et DUCOURTIOUX, LORTAT, JACOB, LEGRAIN et PELISSIER (Société de Dermatologie), communiquent les résultats qu'ils ont obtenus avec l'insulinothérapie, utilisée en dehors du diabète, dans toute une série d'affections présentant de fortes cholestérolémies, plusieurs psoriasis entre autres. Leurs résultats dans l'ensemble ont été intéressants.

A la Société Médicale des Hôpitaux, en 1926, même année que les auteurs précédents, CHAUFFARD et BRODIN signalent que l'insuline n'agit pas seulement sur les lipides circulants, mais également sur les lipides fixés.

En 1926 également, FLANDIN, DUCOURTIOUX et PECHERY à la Société de Dermatologie, ont présenté des cas de malades atteints de xanthomes traités par l'insuline. Chez un de leurs malades, ils ont constaté la disparition des xanthomes sans aucune modification de la cholestérolémie. Chez un autre malade, le taux du cholestérol sanguin augmenta après la disparition du xanthome. Nous avons reproduit ces observations au chapitre consacré à la cholestérolémie.

A ces observations, qui semblent s'opposer complètement, TIXIER donne l'explication suivante : chez ces deux malades, mobilisation de la cholestérine fixée sous l'influence du traitement, avec chez le premier malade une augmentation du pouvoir cholestérolitique de son sérum.

Certains travaux expérimentaux de LOEPER confirment l'explication donnée par Léon TIXIER. Cet auteur introduit dans le péritoine de cobayes un sac semi perméable renfermant une solution titrée de cholestérine. Une partie de ce lot de cobayes est soumise à l'action de l'insuline, le reste du lot sert de témoin. Après avoir sacrifié les animaux, on dose le cholestérol restant. On constate que la proportion de cholestérol absorbée est nettement supérieure chez les animaux traités par l'insuline. TIXIER et De SEZE utilisent depuis longtemps l'emploi de l'insuline au cours d'états s'accompagnant de surcharges cholestériniques. Ils ont appliqué cette thérapeutique spécialement au cours des artérites cérébrales. L'amélioration clinique constatée chez ces malades doit être attribuée selon toute vraisemblance, dit

TIXIER, à l'augmentation du pouvoir cholestérololytique du sérum.

LEMAIRE, dans sa thèse, a montré les modifications du pouvoir dissolvant des sérums sous l'influence du traitement par l'insuline.

En effet, si certaines concrétions cholestériniques, de même que certaines hypocholestérolémies, sont influençables par l'insuline, il était logique de penser que le pouvoir dissolvant du sérum devait subir par le traitement à l'insuline des modifications.

L'expérience a confirmé cette hypothèse. LEMAIRES donne à ce sujet, dans sa thèse, deux observations :

Mme Droz..., Cholecystite lithiasique opérée.

M. Nerv..., Diabète chez un syphilitique ancien.

Ces deux malades reçoivent vingt unités d'andopancrine par jour pendant dix jours.

Le pouvoir de dissolution de leur sérum passe après le traitement de + 5 % à + 51 %.

L'autre passe de — 7,9 % à + 56 %.

CONCLUSION

Chez ces deux malades, cholestérinémies, l'une d'origine biliaire, l'autre d'origine pancréatique. Le traitement insulinique augmente d'une façon marquée le pouvoir de dissolution du sérum.

2° Il convient de remarquer que ce pouvoir dissolvant ne dépend pas du type étiologique de l'hypercholestérinémie, pas plus que du taux absolu du cholestérol.

Ces deux malades ont augmenté leur pouvoir dissolvant mais l'un (biliaire) a un taux sanguin de cholestérol inchangé (3 gr. avant le traitement, 3 gr. après), tandis que l'autre (diabétique) a abaissé de 3 gr. 26 à 2 gr. 58 sa cholestérolémie.

c) L'Extrait hépatique :

Nous empruntons à un article de Léon TIXIER, De SEZE et ECK, paru dans la Revue de Médecine en avril de cette année, les considérations qui suivront sur le rôle de l'extrait hépatique vis-à-vis du métabolisme du cholestérol : « Le foie, qui contrôle « tous les métabolismes, exerce naturellement une influence « considérable sur le métabolisme de la cholestérine. Les obser- « vations faites par GRIGAUT montrent que le rôle du foie ne « consiste pas seulement à éliminer par la bile le cholestérol « renfermé en excès dans le plasma, il se passe encore au niveau « du foie une action catabolique qui aboutit à la transforma- « tion du cholestérol en acides biliaires. C'est sans doute à cette « action que l'on doit d'observer la baisse de la teneur en cho- « lestérol de la bile sous l'action de certains cholérétiques. A ce « sujet, TREMOLIERE, STIERRY et FARCHET ont vu sous

« l'action du Cynara le débit biliaire augmenter en même temps
« que s'abaissait le taux du cholestérol et qu'augmentait le taux
« des acides biliaires.

« Personnellement nous employons très fréquemment l'extrait
« hépatique au cours de certaines dermatoses diabétiques, dans
« lesquelles la cholestéropexie tissulaire joue vraisemblablement
« un rôle. Nous ne possédons pas de dosage de la cholestérolémie
« en série, avec mesure du pouvoir cholestérolitique, chez des
« sujets traités uniquement par l'extrait hépatique; cepen-
« dant, il semble que cette thérapeutique soit capable d'entraî-
« ner une décholestérinisation vraie. En effet, les expériences
« de MARANON, COLLAZO, TORRES et RODA ont montré
« que l'extrait hépatique administré chez l'animal, entraîne
« rapidement une hypercholestérinémie due à la mobilisation de
« la cholestérine fixée dans les tissus. Les auteurs attribuent
« cette action à une hormone qui, jusqu'à présent, n'a pu être
« isolée de l'hormone anti anémique. »

Ces auteurs, au cours de travaux très complets, donnent les résultats qu'ils ont obtenus tant sur l'homme que sur divers animaux. La constance et la régularité de l'hypercholestérinémie consécutive à l'injection des extraits hépatiques de différentes marques, conduit, disent-ils, à supposer l'existence d'un principe actif de caractère hormonal qui agit sur le métabolisme du cholestérol, comparable à l'hormone supposée par eux, dans la capsule surrénale qui, elle aussi, a une action hypercholestérinique. Les extraits hépatiques qu'ils ont employés dans leurs expériences étaient presque entièrement dénués de cholestérine, graisses, albumine, sucre. D'autre part, ils avaient systématiquement contrôlé leur activité anti-anémique. Dans leurs travaux, vu les résultats obtenus, ils ont éliminé l'hypothèse d'une altération du mécanisme de l'évacuation de la cholestérine. La rapidité de la réponse hypercholestérinémique permet également de rejeter l'hypothèse d'une augmentation de la synthèse de la cholestérine dans les organes supposés cholestérinogènes. (Capsule surrénale et le paranchyme hépatique lui-même occasionnée par une influence hormonale.

Leurs travaux rejoignent les résultats obtenus par ADLER et SCHIFF avec des extraits hépatiques.

MARANON et ses collaborateurs concluent ainsi : « L'ex-
« trait hépatique, quel que soit le laboratoire d'origine de
« l'échantillon employé, détermine une hypercholestérinémie
« nette et constante. Cette hypercholestérinémie se manifeste
« quelle que soit la voie d'injection. »

Guy LAROCHE et GRIGAUT disent également que la médication hépatique à la fois par son action cholagogue et stimulante de la cellule hépatique, pourra influencer heureusement l'hypercholestérolémie, le foie étant le grand émonctoire du cholestérol de l'organisme qu'il élimine sous forme de sels biliaires.

d) Extraits spléniques :

Nous avons vu dans un chapitre précédent le rôle important que jouait la rate dans la régulation de la cholestérinémie (travaux d'ABELOUS et SOULA).

Les extraits spléniques ne semblent pas avoir été fréquemment employés dans la thérapeutique des troubles du métabolisme de la cholestérine. TIXIER a essayé cette thérapeutique à plusieurs reprises au cours de dermatoses avec hypercholestérinémie. Il a obtenu des résultats inégaux. Toutefois, chez un de ses malades, où il avait pratiqué plusieurs fois la mesure du pouvoir cholestérolitique au cours du traitement, il avait constaté une ascension marquée du pouvoir dissolvant du sérum de ce malade après traitement par les extraits spléniques.

AUTRES THERAPEUTIQUES DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE

L. TIXIER, S. De SEZE et M. ECK ont résumé dans leur rapport à la Société d'Hydrologie (1^{er} mars 1937) les divers travaux sur la solubilisation de la cholestérine et l'action des phosphates, de la pepsine et de la chlorophylle sur les hypercholestérolémies :

a) Les Phosphatés :

Parmi les travaux consacrés au problème de la solubilisation de la cholestérine déposée au sein de tissus, il faut faire une place aux travaux du Professeur LEMOINE (de Lille), qui s'est tout spécialement attaché aux problèmes de la précipitation de la cholestérine au niveau des tuniques artérielles. Il préconise l'emploi per os d'une suspension colloïdale de phosphatides.

On sait, en effet, que la cholestérine voit sa solubilité augmentée en présence de telles suspensions colloïdales. Il résulte des expériences du Professeur LEMOINE que les phénomènes constatés « in vitro », peuvent être reproduits « in vivo », et que la thérapeutique par les phosphatides colloïdaux permet la transformation de la cholestérine fixée en cholestérine circulante.

b) La Pepsine :

Une médication toute moderne de l'hypercholestérinémie est celle qui consiste à injecter aux malades une solution benzoatée de pepsine. Le point de départ de la pepsinothérapie réside dans

les recherches cliniques expérimentales de LOEPER sur la pepsine, en particulier sur la diffusion par voie nerveuse, son action cardio vasculaire et son action sur la thérapeutique de l'ulcus.

C'est au cours des recherches de DEBRAY, ANTONIOU, CODOUNIS, HAZYGEORGES sur le traitement de l'ulcère par la pepsine, que ces auteurs constatèrent des modifications dans l'équilibre protido-lipidique du sérum des malades. Alors que la lipémie était peu modifiée, le taux du cholestérol était constamment diminué, tout au moins dans les cas où la cholestérinémie était initialement élevée. Ce point particulier de la pepsinothérapie a fait l'objet de la thèse de GRINBERG. Il conseille une série de quinze injections à doses progressives, au rythme de trois par semaine.

DEBRAY et CODOUNIS ont donné, dans le Journal Médical Français de février 1935, un article qui résume leurs recherches sur l'action de la pepsine. Il est remarquable d'observer que les baisses de cholestérol se sont toujours accompagnées d'une modification du taux des albumines. En général, il y a augmentation du taux des albumines totales, surtout au profit des globulines. Il aurait été intéressant d'avoir, à côté de ces dosages si complets, la mesure du pouvoir cholestérolitique du sérum.

c) La Chlorophylle :

Depuis quelques années une thérapeutique inattendue s'est glissée dans l'arsenal anticholestérinique.

Lorsque le médecin prescrit des légumes verts à ses polyscléreux, son but est plutôt de suppléer à la médication azotée ou grasse qu'il a supprimée, que d'utiliser les propriétés thérapeutiques de la chlorophylle comme agent thérapeutique. Il a fallu toute une série de recherches expérimentales et cliniques pour qu'apparaisse le rôle véritable de la chlorophylle, au cours des maladies par excès de cholestérine. GORDONOFF a fait de nombreuses recherches sur l'action de la chlorophylle sur l'artériosclérose et étudié son action expérimentale sur les précipitations de cholestérol. Voici le résumé des expériences qu'il a rapportées en septembre 1930 :

Quatre séries de lapins sont mises en expérience :

La série N° 1 ingère de la cholestérine, ce sont les témoins.

La série N° 2 ingère de la cholestérine et de la chlorophylle.

La série N° 3 ingère de la chlorophylle pendant trois semaines, après quoi la chlorophylle étant supprimée, on fait ingérer aux lapins de la cholestérine.

La série N° 4 est rendue hypercholestérinique par l'ingestion de cholestérine ; secondairement les lapins sont traités par la chlorophylle.

Les conclusions de ces travaux sont les suivantes :

1° **Taux du cholestérol sanguin** : Il y a diminution constante du taux du cholestérol sous l'action de la chlorophylle.

2° **Précipitation cholestérinique aortique** : L'examen anatomique de l'aorte des différents lapins a montré que la chlorophylle avait eu, suivant les cas, une action préventive ou curative sur les précipitations de cholestérol.

GORDONOFF, après avoir exposé ces recherches expérimentales, conclut en discutant le rôle vraisemblable du tissu réticulo-endothélial, dans la régulation du métabolisme du cholestérol.

Cliniquement, l'action de la chlorophylle a été étudiée par Emile BIRGI. Les observations qu'il rapporte dans son mémoire sont intéressantes, mais elles ne comportent pas, en général, la mesure de la cholestérolémie.

L'auteur insiste sur la nécessité de prolonger très longtemps l'emploi de la chlorophylle qui a l'avantage sur bien d'autres produits de ne pas provoquer de phénomènes d'intolérance.

Pour BURGI, l'action de la chlorophylle serait multiple, au cours des états polyscléreux. Il fait évidemment la part de l'action directe sur le métabolisme du cholestérol, telle que GORDONOFF l'a montrée par ses recherches sur l'artériosclérose expérimentale. Mais il fait surtout jouer à la chlorophylle un rôle toni-cardiaque et vaso-dilatateur. Il lui attribue de plus une action régénératrice sur les tissus altérés.

L'avenir dira la valeur de ces recherches expérimentales et cliniques et si la chlorophylle mérite de prendre place parmi la thérapeutique des surcharges cholestériniques.

LES AGENTS PHYTOTHERAPIQUES

Exception faite de la rhubarbe, dont LOEPER a montré l'action sur l'hypercholestérimie, le *Cynara scolymus* représente à peu près à lui seul la phytothérapie des surcharges cholestériniques.

Nous étudierons tout particulièrement le *Cynara scolymus*, car c'est la thérapeutique que préconise et qu'utilise notre Maître L. TIXIER, dans le traitement des états hypercholestériniques et nous apporterons dans nos observations la preuve de sa remarquable action sur le pouvoir cholestérolitique du sérum.

LE CYNARA SCOLYMUS

(Artichaut cultivé)

Nous allons tout d'abord, en quelques lignes, rappeler l'histoire de l'artichaut depuis son entrée dans la thérapeutique.

Dès le XVII^e siècle plusieurs médecins, MIZAULD et BAUDRON entre autres, mettaient en valeur les vertus diurétiques et apéritives de la feuille. En 1714 LEMERY, dans sa pharmacopée, écrit que l'artichaut sauvage est « apéritif et incisif, propre pour la « pleurésie et l'hydropisie ». P. J. B. CHOMEL, conseiller médecin ordinaire du roi, rappelle, dans son traité des plantes de 1712, l'opinion de MATHIOLE sur « le Chardon Marie dont l'action est bonne dans la jaunisse et propre à déboucher les obstructions du foie et du rein ».

En 1751, c'est Gaspard BAUHIN qui écrit que la décoction de la feuille d'artichaut est singulière contre l'hydropisie et la jaunisse et qu'elle provoque l'urine.

Au XIX^e siècle l'artichaut devient une sorte de panacée universelle ; on l'emploie pour traiter le scorbus, les névralgies, les fièvres intermittentes, les rhumatismes, la goutte.

En 1840, Guitteau, préparateur à la Faculté des Sciences de Poitiers, fit rapporter par CHATIN à l'Académie de Médecine de cette ville, un travail sur l'extract des feuilles d'artichaut. La majeure partie de cet extract est formée par une matière que l'auteur appelle « Cynarine » et qu'il compare à l'aloétine.

Cependant, un rapport de BAILLY n'est pas favorable à l'extract d'artichaut ; TROUSSEAU et PIDOUX se déclarent contre lui et l'artichaut finira par sombrer dans l'oubli, ne gardant que de rares défenseurs : LEVRAT-PERROTON et DELAFONTAINE, qui continuent à employer la décoction de feuilles d'artichaut pour traiter les ictères.

C'est à BREL que revient le mérite d'avoir tiré l'artichaut de l'oubli. En juin 1929, la Société de Thérapeutique recevait un travail de BREL représentant plusieurs années d'observation clinique. BREL fut amené à reprendre l'étude de l'artichaut d'une façon tout à fait fortuite : c'est au cours d'une conversation avec un pharmacien du Midi qui lui raconta que son père, médecin du siècle dernier, avait employé couramment la feuille d'artichaut sous forme d'infusion pour traiter les ictères, et ceci avec de bons résultats. A la suite de ce récit, Brel employa lui-même des décoctions de feuilles d'artichaut, puis un extract hydro-alcoolique de feuilles que lui prépara G. EDGARD ROSA qui était à cette époque interne en pharmacie de l'Hôpital Necker. Cet extract était brun, marron, rappelant un peu la réglisse, donnant avec l'eau une solution limpide en toute proportion, d'une saveur très amère, se rapprochant de celle de l'extract de gentiane ou de quinquina.

Avec cet extrait, BREL traita de nombreux ictères catarrhaux bénins et il constata par ce traitement une forte augmentation de la diurèse, une décoloration rapide des téguments et des muqueuses, une guérison rapide.

Il prescrivait le produit à raison de 1 gr. 50 par jour, sous forme de pilules. La tolérance était parfaite.

A cette même époque, H. LECLERC avait obtenu lui aussi de bons résultats avec cette thérapeutique. Dès ce moment la thérapeutique par la feuille d'artichaut est remise à l'honneur et va susciter de nombreuses recherches biologiques et cliniques.

En 1931, à la Société de Biologie, CHABROL et ses collaborateurs, CHARONNAT, MAXIMIM et WAITZ, ont apporté d'importants travaux de laboratoires concernant l'action cholérétique du *Cynara scolymus*. Leurs travaux montrent bien que la feuille d'artichaut contient des éléments toniques, capables d'agir sur la cellule hépatique. Ils ont recherché, au cours de leurs expériences, les parties les plus actives de ce cynara. Ils expérimentèrent sur les chiens, sur qui ils pratiquèrent des injections intra-veineuses d'extrait aqueux, d'extrait alcoolique, d'infusion et de décoction des différentes parties de la plante. Ils constatèrent que la sécrétion biliaire du chien quadruplait à la suite d'une injection intra-veineuse d'un extrait de racine d'artichaut aussi bien que sous l'effet d'une infusion de feuilles.

Ce sont les jeunes feuilles et principalement les feuilles adultes qui contiennent le principe actif.

Dans une autre série d'expériences, CHABROL et ses collaborateurs étudièrent les particularités de la cholérèse, déclenchée par le *Cynara*. L'augmentation de la cholérèse se fait progressivement et passe par un maximum, deux ou trois heures après l'injection.

En 1932, LOEPER, LEMAIRE et DANY étudient l'artichaut par la méthode stalagmométrique. Ils font leurs expériences sur des chiens; ceux-ci, anesthésiés à la chloralose, une canule fine étant introduite dans le cholédoque. « On adapte immédiatement à celle-ci un tube de caoutchouc rempli d'eau. Les gouttes qui s'en échappent tombent sur le levier d'un tambour de MAREY qui inscrit sur le cylindre enregistreur la chute de chaque goutte. »

Dans ces expériences, LOEPER excluait la vésicule en pinçant le canal cystique, ce qui lui a permis de constater que l'extrait d'artichaut est davantage un cholérétique qu'un cholagogue et que l'accroissement du flux biliaire est dû à une augmentation de la fonction biliaire elle-même.

De l'ensemble de ces travaux, CHABROL et ses collaborateurs conclurent « que les résultats les meilleurs se produisent après exclusion de la vésicule et nous savons que le tonus de cette vésicule est abaissé par l'injection intra-veineuse des extraits d'artichauts. »

En 1933, TREMOLIERES et ses élèves étudièrent les variations quantitatives et qualitatives de la réaction biliaire sous l'influence du traitement cynarique chez un homme porteur d'une fistule biliaire.

C'est aussi pendant cette même année que E. MONVILLE écrivit sa thèse sur l'étude du *Cynara scolymus* en thérapeutique.

C'est encore en 1933 que TIXIER et ses collaborateurs, S. de SEZE, Mlle CRISTOPHE et M. ECK attirèrent l'attention sur les propriétés de l'artichaut, propriétés jusque-là ignorées.

Les malades traités ainsi, au nombre d'une quarantaine, présentaient des syndromes divers faisant supposer une rétention de l'urée et de la cholestérine dans le sang (artérioscléreux, hypertendus). Ces malades présentaient une cholestérolémie supérieure à 2 gr. Chaque jour, ils prirent de 0.65 à 1 gr. 50 d'un extrait de feuilles d'artichaut préparé par G. EDGARD-ROSA, donc même produit que celui qui avait été employé par BREL. Après vingt jours de traitement, TIXIER observa par de nouveaux dosages du cholestérol sanguin, une diminution variant entre 0 gr. 20 et 1 gr. 50 du taux de ce cholestérol. En même temps, il se produisait une baisse appréciable de l'urée sanguine. TIXIER fit d'ailleurs remarquer qu'il n'aurait pas attaché grande importance aux résultats de ces dosages s'il n'avait constaté en même temps une grande amélioration des symptômes présentés par ses malades.

Le fait capital qu'il faut retenir de cette communication à la Société de Thérapeutique (avril 1933) c'est que TIXIER avait mis en évidence le pouvoir que possède cet extrait de feuilles d'artichaut sur la composition du plasma. Il constate pour la première fois que le taux de la cholestérine sanguine a été abaissé de façon constante et que le taux de l'urée lui-même a été très souvent et heureusement influencé.

Depuis, TIXIER et ses collaborateurs, n'ont cessé de continuer leurs travaux; ils utilisent depuis 1933 un principe cristallisé injectable qui a été isolé par G. EDGARD-ROSA (Chophytol cristallisé injectable.)

PRINCIPE ACTIF DU CYNARA SCOLUMUS

Cette question a donné lieu à de nombreuses discussions et a de nombreux travaux. Malgré cela, on ne connaît pas encore exactement la nature de son principe actif.

GUITEAU, comme nous l'avons dit précédemment, concluait que le principe actif était un corps comparable à l'aloé-tine et proposait de l'appeler cynarine.

En 1927, dans un article écrit dans « La Nature », EDGARD-ROSA se rallia à cette opinion.

D'autres auteurs affirmèrent aussi que le principe actif était un glucoside oxyanthraquinonique donnant les réactions caractéristiques de BORN TRAEGER et de SCHOUTETEN.

Mais ensuite CHABROL et ses collaborateurs infirmèrent l'opinion des auteurs précédents, disant qu'ils n'avaient jamais obtenu la réaction de BORN TRAEGER sur les extraits d'artichaut qu'ils avaient préparé eux-mêmes.

G. EDGARD-ROSA revint sur son opinion antérieure et infirma dans un nouveau travail, l'hypothèse qu'il avait précédemment soutenue. Le laboratoire et la clinique sont maintenant d'accord pour reconnaître l'absence de dérivés anthraquiniques dans l'extrait de feuilles d'artichaut; pour les deux raisons suivantes : **chimiquement** en effet cet extrait n'en donne pas la réaction chimique de BORN TRAEGER et **cliniquement** n'en possède pas l'action purgative; au contraire, cet extrait est légèrement astringent par ses principes tanniques.

En 1929, G. EDGARD-ROSA pense qu'il s'agit de sels organiques de potassium, de calcium, de magnésium et de sodium auxquels s'ajoutent des principes tanniques et à l'état de traces du fer, du manganèse, du zinc, décelés par l'analyse spectro-graphique.

C'est à ces sels organiques de potassium et de magnésium qu'il faudrait attribuer les propriétés cholagogues et diurétiques de l'artichaut.

CHABROL chercha à vérifier cette hypothèse d'une façon expérimentale en injectant à « deux chiens, respectivement « 1 gr. d'un même extrait aqueux de feuilles d'artichaut; l'un « à l'état frais et l'autre préalablement calciné; les cendres de « cette deuxième portion avaient été dissoutes dans l'acide « chlorhydrique dilué et neutralisées. L'extrait frais fut par- « faitement actif; la sécrétion biliaire s'élevant de 2 à 10 cm³ « par demi-heure, par contre, le résidu minéral ne fit varier le « flux biliaire en aucune manière. »

Mais comme le fait remarquer G. EDGARD-ROSA, ce résultat n'est pas surprenant : « Il s'agit, dit-il, de sels organiques « dont la calcination devait détruire les ions acides, il n'est « donc pas étonnant que le résultat minéral n'ait pas agi dans « l'expérience de CHABROL. »

En effet, CHABROL et ses collaborateurs, poursuivant leurs investigations, eurent « recours à la précipitation par l'acétate « neutre de plomb pour dissocier le principe actif et les cons- « tituants indifférents de l'Artichaut. En partant d'un extrait « aqueux de feuilles, ils ont séparé une fraction précipitant « avec le plomb et un résidu non précipitable; tous deux ont « été débarrassés du plomb, la première fraction leur donna « une très belle cholérèse puisque le volume de la bile s'éleva « de 5 à 14 cc. par demi-heure; le résidu se montra complète- « ment inactif. »

« Nous pouvons conclure de cette expérience, poursuivent
« CHABROL, CHARONNAT, MAXIMIN, WAITZ, que le
« principe actif de l'Artichaut est une substance à caractère
« acide, susceptible de donner avec le plomb un sel insoluble.
« Quelle est sa nature intime? Nos recherches antérieures
« nous donnent à penser qu'il figure parmi les composés cycli-
« ques à fonction phénol dont l'action cholérétique est consa-
« crée par de multiples expériences et qui sont largement
« répandus dans le règne végétal. »

Il semble que cette dernière hypothèse de CHABROL et ses collaborateurs, confirmant celle de ROSA et de BREL, soit la plus vraisemblable puisqu'elle est en accord avec les résultats cliniques.

LE PRINCIPE CRISTALLISE

Ce principe existe dans la plante à l'état libre et aussi en combinaison calcique, magnésienne, potassique et sodique. Ce complexe actif se présente à l'état pur sous forme de cristaux incolores et polymorphes. La solution aqueuse de ce produit cristallisé, examinée au polarimètre, démontre qu'il est doué d'un léger pouvoir rotatoire gauche. Mis en présence de ce principe cristallisé du Cynara, le permanganate de potasse est décoloré par réduction en milieu acide avec mise en liberté de formaldéhyde. C'est une réaction propre à certains corps chimiques possédant à la fois la fonction acide et la fonction alcool. C'est EDGARD-ROSA qui a mis en évidence ces différentes propriétés.

Au point de vue physiologique, la toxicité de ce produit est nulle. En injections intra-veineuses, intra-musculaires ou sous-cutanées, il n'a jamais provoqué d'accidents. De plus, son injection est parfaitement indolore et toujours bien tolérée.

DE LA STABILISATION DU CYNARA SCOLYMUS

Pour que les plantes ne perdent pas leur principe immédiat et que ces principes puissent agir comme dans le cas de l'utilisation de plantes fraîches, on chercha à stabiliser les plantes dans ce but.

Il existe une très bonne méthode indispensable quand on ne peut utiliser les plantes sur place. Cette méthode est due à PERROT et GORIS. Elle a l'avantage de s'appliquer à toutes les parties des plantes. Celles-ci sont placées dans un autoclave spécial où elles sont soumises à des vapeurs d'alcool et d'acétone, sous une pression d'un quart d'atmosphère. On les laisse en contact un temps variant entre une et cinq minutes. Elles sont ensuite séchées à l'étuve.

Certains auteurs ont estimé que la stabilisation du *Cynara* était indispensable si l'on voulait obtenir une action thérapeutique régulière.

CHABROL et ses collaborateurs ne sont pas de cet avis et ils disent : « Pour conserver le principe actif, la stabilisation « ne paraît pas indispensable à la condition d'opérer sur des « fragments de plantes sèches qui n'ont pas subi de fermentations. »

Pour ce qui est du *Cynara scolymus*, la stabilisation préalable ne semble pas nécessaire, l'artichaut est, en effet, une plante fréquente en France, son traitement sur place est aisément réalisation; c'est pourquoi, afin d'éviter toute altération de la plante, G. EDGARD-ROSA emploie une méthode d'extraction du suc sur le champ de récolte lui-même. Ce suc est ensuite rapidement traité après élimination de l'albumine végétale.

C'est ce principe cristallisé de *Cynara* ainsi préparé par ROSA (Chophytol) qui est utilisé dans le service de notre Maître TIXIER et dont nous nous sommes constamment servi.

AGENTS PHYSIQUES

M. LOEPER, dans un article de la « Revue de Médecine » (Avril 1937) a vu un accroissement de l'élimination de la cholestérine biliaire sous l'influence des Rayons U. V.

M. LOEPER a étudié avec DEGOS les variations de la cholestérine biliaire sous l'action des rayons U. V. d'une façon expérimentale par tubage duodénal chez l'homme, par fistule biliaire chez l'animal.

Sur trois lapins étudiés, après trente minutes d'exposition aux rayons U. V., la cholestérine biliaire est passée chez un des lapins de 0.52 à 0.76, chez un autre de 0.40 à 0.60.

Ce qui montre donc un très net accroissement de l'élimination de la cholestérine.

Les rayons U. V., dit M. LOEPER, augmentent l'action lytique du sérum et non l'aptitude de la cholestérine à se laisser dissoudre. Donc, augmentation du pouvoir cholestérolitique du sérum sous l'influence des Rayons U. V. M. LOEPER réserve cette thérapeutique aux sujets jeunes, au système artériel sain, car on connaît l'action quelquefois néfaste des Rayons U. V. sur les Athéromes et la calcification artérielle.

Il serait d'autre part très intéressant, comme d'ailleurs l'a signalé M. L. TIXIER à la Société d'Hydrologie, le 2 mars 1936, d'appliquer la méthode du pouvoir cholestérolitique aux cures thermales.

Cette recherche de laboratoire pourrait éclairer d'un jour nouveau le mécanisme de l'action de certaines eaux minérales au cours du traitement des maladies par excès de cholestérol.

RECHERCHES EXPERIMENTALES

De très nombreuses recherches ont été faites pour préciser la pharmacodynamie du principe cristallisé du Cynara. Ces recherches ont montré que les propriétés biologiques du Cynara utilisé sous forme injectable, semblent se résumer en quatre essentielles :

Son action sur la sécrétion biliaire.

Son action sur le métabolisme du cholestérol.

Son action sur la diurèse.

Son action sur l'élimination urinaire de l'azote.

Nous ne passerons pas en revue dans ce travail ces diverses propriétés biologiques, car ce serait sortir de son cadre. Nous nous occuperons seulement de l'action du Cynara sur le métabolisme du cholestérol.

Nous ne reviendrons pas sur les nombreux travaux de GRIGAUT, de LÉPER et de LEMAIRE, ni sur ceux de PAILLARD, consacrés au métabolisme du cholestérol ou aux maladies par surcharges cholestériniques. Mais nous insisterons tout particulièrement sur les travaux de L. TIXIER, S. de SEZE et M. ECK, concernant l'action du Cynara injectable sur le métabolisme du cholestérol.

Ils se sont livrés à de nombreuses expériences sur l'homme et sur l'animal, utilisant le chophytol cristallisé injectable. Ils ont constaté dans leurs travaux, l'action très active de ce produit dans la mobilisation et l'élimination du cholestérol tissulaire et sanguin en surcharge. Ils ont constaté qu'il agissait en augmentant le pouvoir cholestérolitique du sérum sanguin vis-à-vis de la cholestérine circulante et fixée.

Dans une note de la Société de Biologie, ECK et DESBORDES montrent la différence d'action du Cynara sur l'hypercholestérinémie exogène et l'hypercholestérinémie endogène.

Nous reproduisons intégralement le compte rendu des expériences de ces auteurs :

HYPERCHOLESTERINEMIE EXOGENE

EXPÉRIENCE I

Sous l'influence du régime gras (son et huile d'olive) nous faisons passer la cholestérinémie d'un premier lapin de 0.50 à 1 gr. 50 en seize jours. Le seizième jour, le lapin est mis à un régime normal herbacé, mais il reçoit chaque jour une injection intra-musculaire de principe actif cristallisé de Cynara. La cho-

lestérinémie atteint rapidement 2 gr. 26, puis cinq jours après, elle monte à 2 gr. 85.

Le sang nécessaire à nos analyses était prélevé par ponctions cardiaques. L'animal meurt au cours de la dernière ponction.

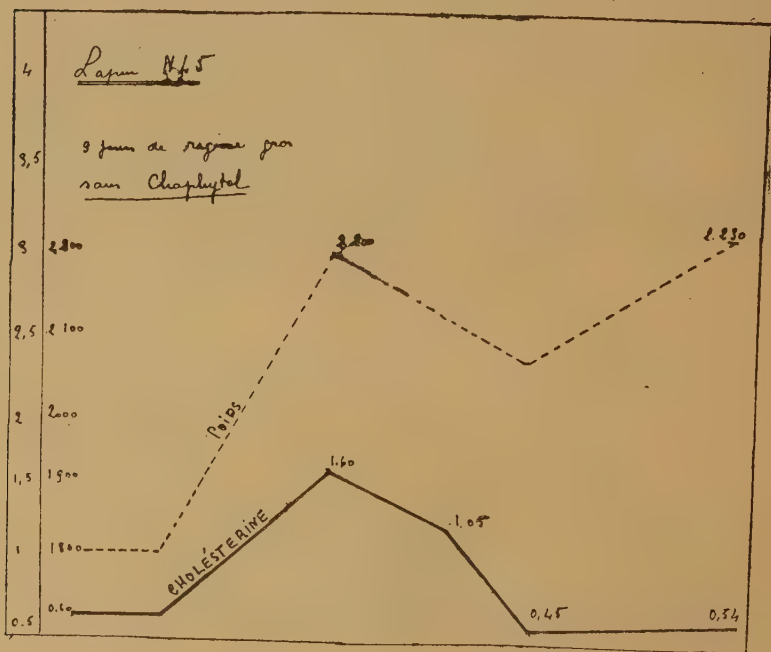
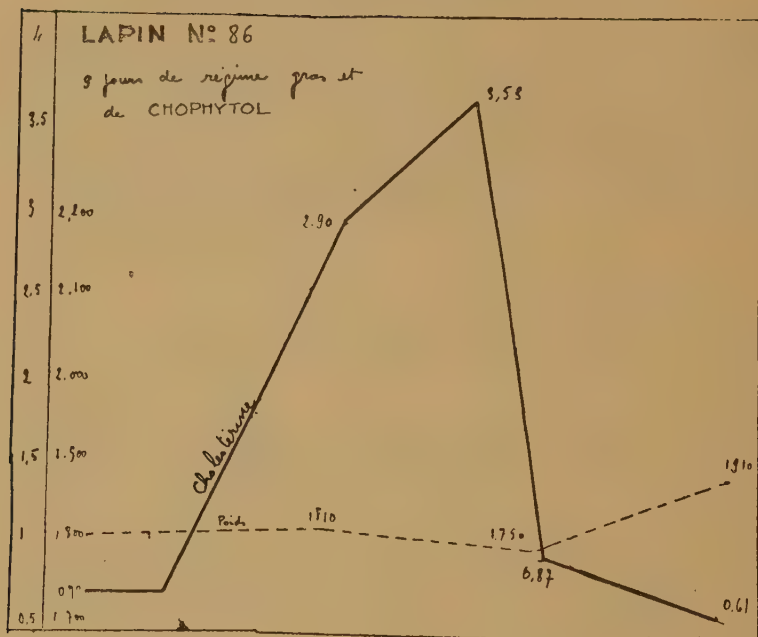
L'augmentation du taux de la cholestérinémie, alors que l'animal était remis au régime normal, nous semble due à une modification dans le métabolisme des graisses amassées au cours de seize jours de régime gras (son et huile d'olive).

EXPÉRIENCE II

Deux autres lapins sont soumis pendant neuf jours au régime gras précédent. L'un reçoit du principe actif de Cynara, l'autre n'en reçoit pas.

La courbe de poids du premier lapin reste sensiblement stationnaire, oscillant autour de 1.810 et 1.800 grammes. Par contre, le taux de cholestérine passe de 0.70 à 2.90 à la fin des neuf jours de régime gras; il monte trois jours après à 3 gr. 55 pour redescendre sept jours plus tard à 0.87, puis passe à 0.61, quatorze jours après. La courbe de poids du deuxième lapin s'élève sous l'influence du même régime de 400 grammes (passant de 1.800 à 2.203 grammes) tandis que sa cholestérinémie passe de 0.60 à 1 gr. 60 pour retomber après cessation du régime à 1 gr. 05, puis à 0 gr. 54. Parallèlement, le poids baisse de 150 grammes.

L'examen des courbes du poids et de la cholestérinémie de ces deux lapins, montre ainsi une opposition nette. Le premier lapin ne fait pas de surcharge graisseuse, mais fait une grosse poussée cholestérinique. Le second fait de la surcharge graisseuse, mais ne fait qu'une faible poussée cholestérinique (à peine la moitié du précédent). (Planches 1 et 2 à consulter.)



L'HYPERCHOLESTERINEMIE ENDOGENE

L'action du Cynara dans ce cas n'est pas moins intéressante. Voici le rapport de ECK et DESBORDES concernant l'expérience suivante :

« Nous allons provoquer de l'hypercholestérinémie endogène
« sur deux lapins sensiblement de même poids, par injection de
« 1 mm gr. d'adrénaline par jour.

« Le premier lapin voit sa cholestérinémie s'élever de 0.50 à
« 1 gr. 05 après huit jours de traitement. Son pouvoir cholesté-
« rôlytique d'abord de + 33 %, s'abaisse à — 32 %. Le poids
« tombe de 1.530 gr. à 1.380 grammes.

« Le deuxième lapin soumis au même traitement adrénalini-
« que, reçoit en même temps des injections de principe actif
« de Cynara, sa cholestérinémie s'élève faiblement de 0.38 à
« 0.53; le pouvoir cholestérolytique passe de 0 à 52 %. Le poids
« s'abaisse de 1.580 gr. à 1.530 grammes.

« Les observations de ces deux lapins s'opposent de la façon
« suivante : l'un sous l'action de l'adrénaline fait une poussée
« d'hypercholestérinémie avec baisse de son pouvoir cholesté-
« rolytique et amaigrissement marqué. L'autre, dont on a sti-
« mulé les fonctions hépatiques, fait une hypercholestérinémie
« moitié moins forte, avec un pouvoir cholestérolytique beau-
« coup plus élevé et un amaigrissement presque négligeable.

« Notons que le premier lapin fut secondairement soumis à
« l'action du Cynara et que sa cholestérinémie continua à mon-
« ter légèrement de 1 gr. 05 à 1 gr. 23, tandis que son pouvoir
« cholestérolytique s'inversa, passant de — 32 % à + 9 %
« (Voir planches 3 et 4 jointes.) »

CONCLUSIONS

« Au cours des hypercholestérinémies d'origine exogènes, le
« cynara scolymus agit sur le métabolisme des lipides, en évi-
« tant la surcharge graisseuse aux dépens d'une décharge
« intense de cholestérol dans le sérum, vraisemblablement par
« suite d'une augmentation du pouvoir cholestérolytique du
« sérum jointe à une combustion plus poussée des graisses.

« Au cours des hypercholestérinémies d'origine endogène,
« l'action du cynara est inhibitrice et semble agir en sens
« inverse de la surrénale ».

De ces expériences il faut remarquer la remarquable augmen-
tation du pouvoir cholestérolytique du sérum sous l'action du
cynara.

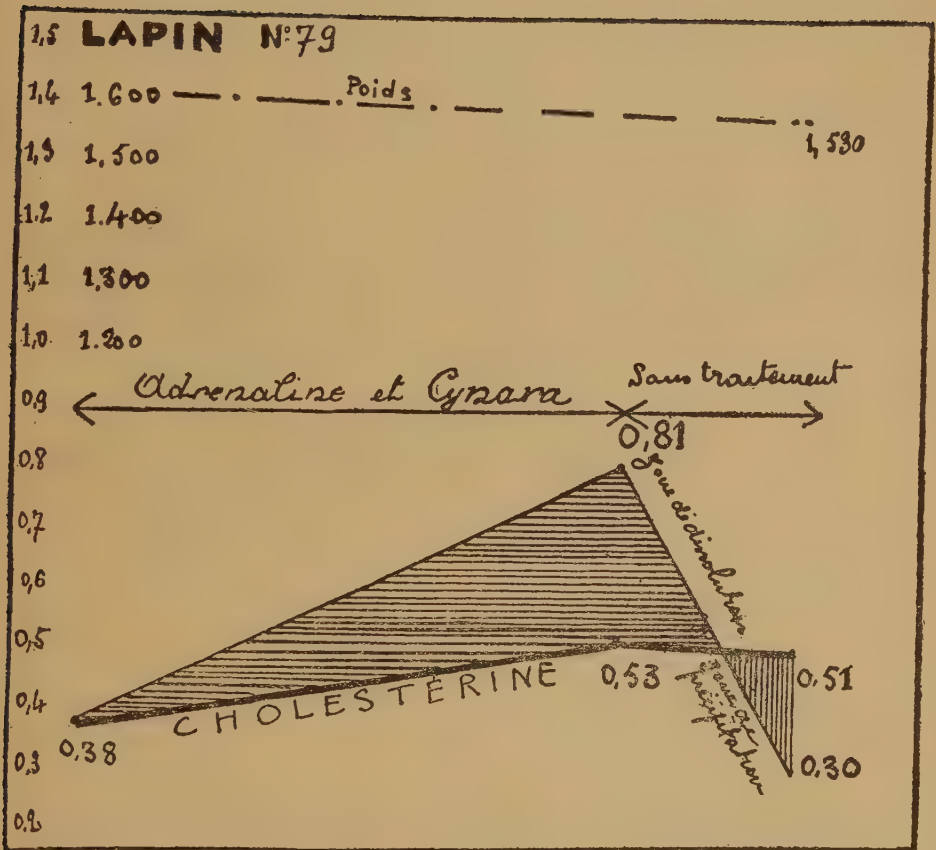


Planche 4

OBSERVATIONS

Annie J..., 14 ans. Entre le 31 mars 1937 pour Psoriasis, dans le service de M. Tixier.

Ce Psoriasis est apparu au début du mois.

Il est très étendu.

Face : front et cuir chevelu, régions pré-auriculaires, cou.

Dos : nombreux éléments disséminés, ainsi que sur les membres inférieurs.

L'enfant a déjà présenté un Psoriasis il y a deux ans.

A son entrée :

Urée : 0.37

Cholestérolémie : 4 gr. 27

Pouvoir Cholestérolitique — 52,8 %.

Un dosage du cholestérol dans un prélèvement de squames épidermiques de 35 Mmg a donné 30 Mmg de cholestérol, soit : 85 %.

Elle est mise à un traitement par le Chophtol : 1 ampoule intramusculaire chaque jour pendant 18 jours.

Localement, application d'une pommade à la Goudroline.

Au bout de 10 jours de ce traitement :

Urée : 0.36

Cholestérolémie : 1 gr. 80

Pouvoir Cholestérolitique : + 4,5 %.

A ce moment le Psoriasis est déjà très amélioré.

On continue le traitement pendant un mois encore.

Urée : 0.36

Cholestérolémie : 2 gr. 34

Pouvoir Cholestérolitique : + 15,4 %.

L'enfant sort du service au début de juillet; seuls quelques éléments en voie de disparition sont encore visibles aux genoux et au coude droit.

Mlle M..., 36 ans. Vient le 16 avril 1937 à la consultation de M. Tixier pour des dépôts de cholestérol sur les paupières apparus depuis quelque temps.

On ne trouve rien de spécial dans ses antécédents.

Examen physique entièrement négatif, aucun autre dépôt de cholestérol non plus.

Pas de signe d'insuffisance hépatique, pas de troubles digestifs.

Le 17 avril 1937 :

Urée : 0.30

Cholestérolémie : 2.10

Pouvoir Cholestérolitique : 0.

Est mise au Chophtol intra-musculaire : 1 ampoule chaque jour.

Le 3 mai 1937, la malade est revue; les dépôts de cholestérol sont moins importants :

Urée : 1 gr. 42 (décharge tissulaire)

Cholestérolémie : 3 gr. 57 (décharge tissulaire)

Pouvoir Cholestérolitique : — 5,3 %

Le 11 mai 1937 :

Urée : 0.48

Cholestérolémie : 3 gr. 21

Pouvoir Cholestérolitique : + 2.4 %.

A ce moment les dépôts de cholestérol ont presque disparu. La malade continue le traitement.

Docteur L..., présente depuis quelques temps des douleurs vives dans les jambes, particulièrement pendant les stations debout en même temps qu'apparaît une claudication intermittente.

M. Léon Tixier lui conseille le traitement suivant :

40 piqûres intra-musculaires de cynara.

Iodamélis per os.

En outre quelques injections d'acécoline.

Le 1^{er} juin 1937 :

Urée : 0.32

Cholestérolémie : 3 gr. 33

Pouvoir Cholestérolytique : 0.

Des examens de Laboratoire sont effectués avant le traitement.

Le 15 juin 1937, soit après 15 jours de traitement :

Urée : 0.37

Cholestérolémie : 3 gr. 63

Le pouvoir Cholestérolytique est tombé à : — 21,3 %.

Fait étonnant. Le même résultat a été obtenu au cours d'un second examen.

Le 6 juillet 1937 :

Urée : 0.38

Cholestérolémie : 2 gr. 67

Le pouvoir Cholestérolytique est remonté à : + 2,3 %.

Le traitement est continué et une nouvelle série d'examens est faite le 20 juillet 1937 :

Urée : 0.25

Cholestérolémie : 2 gr. 30

Le pouvoir Cholestérolytique est monté à : + 12 %.

Le malade est très nettement amélioré; il ne présente plus de claudication intermittente et les douleurs provoquées par les stations debout se sont considérablement atténuées.

(Observation de M. Léon TIXIER)

M. Paul R..., 55 ans. a présenté en novembre 1934 une crise d'Angor Pectoris.

Mis au repos au lit avec une vessie de glace sur le cœur, il a reçu six injections intra-veineuses d'Oubaine Arnaud au 1/4 de Mmgr. intra-veineuse.

En janvier 1935, il a présenté une dyspnée d'effort très marquée. de plus il ne pouvait garder la position allongée sans faire rapidement une crise d'étouffements.

Il est vu à ce moment par M. Léon Tixier, qui découvre à l'auscultation du cœur un bruit de galop.

Sa T. A. est de 17-11-1/2.

Urée : 0.68

Cholestérolémie : 2.44

Pouvoir Colestérolytique est de : + 6 %.

Traitement préconisé : une piqûre intra-musculaire de Cynara chaque jour pendant vingt jours.

En outre Ouabaine Arnaud six ampoules à raison de trois par semaine.

Le malade est revu le 25 février 1935. Sa dyspnée a considérablement diminué. Le malade mange mieux. Il n'a plus présenté de crise d'Angor Pectoris. Ses urines sont plus abondantes.

A l'auscultation on constate que le bruit de galop s'est atténué.

Urée : 0.38

Cholestérolémie : 1 gr. 92

Le pouvoir Cholestérolytique s'est élevé à : + 33 %.

Les réactions de Bordet Wassermann et de Hecht se sont montrées toutes les deux négatives. Le traitement par le Cynara est continué.

Le 28 mai 1935 le malade est vu à nouveau.

L'amélioration fonctionnelle a persisté, le malade ne se plaint plus que d'une légère oppression à la marche.

L'auscultation du cœur montre un bruit de galop discret.

Sa tension artérielle est à 15-9.

Le malade revient cinq mois après. Le 22 octobre 1935. Son état général est satisfaisant. A l'auscultation du cœur : disparition du bruit de galop.

Ebauche de dédoublement du deuxième bruit. Pas de clangor. Le malade n'a pas reçu de Cynara depuis plus de deux mois.

Urée : 0.45

Cholestérolémie : 3 gr. 22

Pouvoir Cholestérolitique : — 4 %.

De nouveau on prescrit quinze piqûres intra-veineuses de Cynara à raison d'une par jour.

A la fin du mois de novembre, le malade présente un état général satisfaisant. L'examen clinique ne révèle rien de particulier. Le cœur fonctionne normalement. On pratique les examens habituels.

Urée : 0.20

Cholestérolémie : 2 gr. 27

Le pouvoir Cholestérolitique est passé à : + 22 %.

(Observation de M. Léon TIXIER)

Le 4 mai 1937, Mme P..., vient pour un Prurigo qui a commencé il y a trois mois.

L'examen clinique de cette malade montre un foie augmenté de volume. Tous les autres appareils semblent normaux. On ne retrouve aucun signe d'éthylisme.

On pratique divers examens de laboratoire qui donnent les résultats suivants :

Urée : 0.15

Cholestérinémie : 6 gr. 03

Pouvoir Cholestérolitique : — 3,5 %.

On lui conseille un traitement par le Cynara sous forme de piqûres intra-musculaires à raison d'une chaque jour pendant quinze jours. (Ampoules de 5 Cc. contenant 0.10 d'extrait purifié de cynara scolymus).

La malade est revue le 18 mai 1937. Les mêmes examens de laboratoire qui avaient été faits antérieurement sont pratiqués. Ils donnent les résultats suivants :

Urée : 0.25

Cholestérolémie : 4 gr. 50

Pouvoir Cholestérolitique : + 1,8 %.

Le prurigo que présentait cette malade est à ce moment presque disparu.

Nouvel examen le 28 juin 1937. Le prurigo a disparu depuis plus d'un mois. La malade a continué à recevoir des injections de Cynara

Une troisième fois les examens de laboratoire sont faits :

Urée : 0.18.

Cholestérolémie : 2 gr. 50

Pouvoir Cholestérolitique : 8,4 %.

(Observation de M. Léon TIXIER)

M. Jules F..., 50 ans, se présente le 12 février 1936 à la consultation. Il dit être atteint d'une artérite de la jambe gauche pour laquelle il est soigné depuis vingt-six mois. Le début de cette artérite a été marqué par l'apparition d'une claudication intermittente en même temps que son membre inférieur se cyanosait.

Il a reçu depuis cette époque cinquante piqûres d'acécoline (0 gr. 20). Ce traitement a apporté une amélioration; les douleurs se sont montrées moins vives et les crampes ont été plus rares.

Le malade a subi également d'autres traitements : neige carbonique, radiothérapie, éranol.

L'amélioration a été nette, la claudication n'apparaissant plus qu'après une longue marche, disparaissant vite au repos.

En janvier 1935 on rechercha avec l'appareil de Pachon les oscillations au niveau de ses membres inférieurs; elles étaient inexistantes jusqu'au-dessus du genou.

Mais les divers phénomènes qui s'étaient très atténués réapparurent et c'est pourquoi ce malade vint demander conseil à M. Tixier. Deux examens de laboratoire furent pratiqués et donnèrent comme résultat:

Urée : 0.36.

Pouvoir cholestérolitique : + 19 %.

On fit également une réaction de Bordet Wassermann qui se montra négative.

Le malade se plaint de douleurs persistantes et le soir présente un léger œdème malléolaire.

On prescrit au malade une injection de Cynara intra-musculaire chaque jour pendant vingt jours.

Le malade est revu le 15 mars 1935.

Son urée est alors à 0.42.

Son pouvoir cholestérolitique à + 15 %.

On recherche au Pachon les oscillations des artères des membres inférieurs.

Cheville droite : indice de perméabilité à 15 : pas d'oscillations.

— — — — — à 10 : 1/4 de division.

Mollet droit : — — — — — à 20 : pas d'oscillations.

— — — — — pas d'oscillations.

— — — — — à 14 : 3/4 de division.

— — — — — à 12 : 1/2 de division.

— — — — — à 11 : 1/4 de division.

Cheville gauche : — — — — — à 15 : pas d'oscillations.

— — — — — à 11 : 1/6 de division.

— — — — — à 5 : plus rien.

Mollet gauche : — — — — — à 15 : pas d'oscillations.

— — — — — à 12 : très légères oscillations

— — — — — à 6 : tout disparaît.

On continue le traitement par le Cynara.

Le malade est revu le 15 mai 1935. Il marche beaucoup plus facilement et ses douleurs se sont atténuées.

Urée : 0.27

Pouvoir cholestérolitique : + 3,7 %.

Le malade se reposera dix jours et aura de nouveau vingt piqûres de Cynara intra-musculaires.

Le 18 juin 1935 le malade est revu. Il est très amélioré au point de vue fonctionnel. Il n'a plus de claudication; ses douleurs ont disparu.

La recherche des oscillations au Pachon montrent un progrès.

A la cheville gauche à 10 : 1/2 division.

A la cheville droite à 10 : 1 division.

Mollet gauche à 12 : 1/2 division.

Mollet droit à 12 : 2 divisions 1/2.

Son urée est restée à 0.42 et son pouvoir cholestérolitique coïncidant avec l'amélioration fonctionnelle s'est élevée à : + 55 %.

(Observation de M. Léon TIXIER)

M. C... (58 ans).

Artérite des membres inférieurs. Syndrômes de claudication intermittente. Grosse perturbation de l'oscillométrie, surtout à droite. Pieds froids et violacés, menace de gangrène du côté droit. Malade suivi depuis novembre 1935.

1^{er} dosage : cholestérinémie : 2,55; pouvoir cholestérolitique : — 8 %.

2^e dosage (décembre 1936) : cholestérinémie : 2.74; pouvoir cholestérolitique : + 9 %.

3^e dosage (janvier 1937) : cholestérinémie : 2,23; pouvoir cholestérolitique : + 14 %.

Depuis janvier 1936, le malade ne fait plus d'injection d'extrait cristallisé et suit un traitement per os. En août, les dosages donnent les chiffres :

Cholestérinémie : 2,37.

Pouvoir Cholestérolitique : 0.

On prescrit à nouveau à ce moment une série de Cynara injectable qui donne en octobre les résultats suivants :

Cholestérinémie : 1.60.

Pouvoir cholestérolitique : + 16 %.

Actuellement, les phénomènes artéritiques des membres inférieurs ont presque disparu, mais le malade a présenté en décembre des phénomènes de spasmes des artères cérébrales, entraînant des petits troubles hémiplegiques avec hémianopsie transitoire. Nous avons remis immédiatement ce malade au traitement décholestérinisant et on assiste à une régression des phénomènes paralytiques et hémianopsiques.

Cette observation montre bien combien la diathèse précipitante cholestérinique est tenace et la nécessité de ne jamais relâcher la surveillance de tels sujets. En dehors des prescriptions diététiques, il faut les tenir presque continuellement sous l'action d'un traitement solubilisant de la cholestérine.

M. B... (55 ans).

Chauffeur de taxi. Ce malade est suivi par nous depuis plusieurs années pour troubles oculaires. Ceux-ci ont obligé, au début, notre malade à interrompre toute activité.

L'examen du fond de l'œil (Docteur Halbron) a montré l'existence de rétinite du type brightique, avec séquelles d'hémorragie rétinienne.

Etant donné l'existence possible d'une syphilis ancienne, et l'existence de réactions sérologiques faiblement positives, ce malade fut primitivement traité surtout comme un syphilitique. Devant la persistance des troubles oculaires, il fut mis au traitement cynarique. Actuellement la vue est suffisante pour la reprise d'une certaine activité; les lésions du fond de l'œil se sont améliorées.

Les dosages ont donné :

Avant traitement par le Cynara : urée : 0.35; cholestérol : 3.57; pouvoir cholestérolitique : + 1 %.

Après traitement par le Cynara (injectable, puis per os) : Urée : 0.40; cholestérol : 2.50; pouvoir cholestérolitique : + 15 %;

Mme M... (54 ans).

Eczématides psoriasiformes des cuisses.

Echec des traitements locaux.

Traitement par le Cynara injectable. Guérison rapide des lésions cutanées, qui duraient depuis plusieurs années.

Dosage avant traitement : cholestérinémie : 3 gr.; cholestérolitique : 0.

Après traitement (Cynara injectable) : cholestérinémie : 3 gr.; pouvoir cholestérolitique : + 32.

En cours de traitement, la décharge cholestérinique a atteint 5 gr.

Mme P... (55 ans).

Polysclérose : troubles oculaires; lésion de capillarité maculaire.

Traitement polyvalent : iode, cynara, extrait hépatique, acécoline; amélioration, disparition des lésions maculaires.

Dosage avant traitement : urée : 0.60; cholestérinémie : 2,14; pouvoir cholestérolitique : 0.

Après un mois de traitement : urée : 0.75; cholestérinémie : 2,14; pouvoir cholestérolitique : + 5 %.

Après trois mois de traitement : urée : 0.55; cholestérinémie : 2 gr.; pouvoir cholestérolitique : + 28 %.

M. R... (55 ans).

Aortite avec néphrite chronique.

Angine de poitrine.

Traitement commencé à la suite d'un œdème aigu, extrêmement menaçant.

Au début du traitement : Examen radiologique : Aorte déroulée, avec péricardite. On ne distingue pas de plaques d'athérome sur cette aorte uniformément opaque.

Dosages : cholestérinémie : 3.18; pouvoir cholestérolitique : — 4.

Après 2 mois de traitement par le Cynara. Dosages : cholestérinémie : 2.27; pouvoir cholestérolitique : + 18.

Mme B... (60 ans).

Polysclérose, souffle aortique, dyspnée.

Cette malade, mise au traitement par le Cynara en ingestion et en injections, séparées par des périodes de repos, est difficilement améliorée et présente des accidents dès qu'elle s'écarte de son régime ou suspend le traitement. Cependant, ces dosages, faits à un an de distance, donnent en février 1936 :

Cholestérinémie : 2.20; pouvoir cholestérolitique : — 30.

En décembre 1936 : cholestérinémie : 1.57; pouvoir cholestérolitique : + 15.

Dans l'intervalle, le taux de la cholestérinémie s'était élevé jusqu'à 3 gr. 15.

M. O... (51 ans).

Vient le 23 février 1935, pour douleurs à la marche, dans la jambe gauche.

Syndrome de claudication intermittente.

A la malléole : indice oscillométrique : 1 1/2 à gauche, 4 à droite.

Deux séries de Cynara injectable, aboutissent à la disparition de la claudication intermittente; même indice oscillométrique des deux côtés.

Dosages. — Avant traitement : urée : 0.50; cholestérinémie : 3 gr.; pouvoir cholestérolitique : 0.

Après traitement : urée : 0.42; cholestérinémie : 2.14; pouvoir cholestérolitique : + 16.

M. F... (48 ans).

Ancien paludéen, asthénie, anémie. Douleurs angineuses, sueurs nocturnes. Iritis.

Cynara injectable. Amélioration des signes fonctionnels, reprise du travail.

Pas de modification des signes d'auscultation du cœur.

Dosages. — Avant traitement : urée : 0.35; cholestérinémie : 2.50; pouvoir cholestérolitique : 0.

Après traitement : urée : 0.37; cholestérinémie : 1.76; pouvoir cholestérolitique : + 47.

Six mois après (traitement d'entretien) : urée : 0.35; cholestérinémie : 1.57; pouvoir cholestérolitique : + 27.

Mme P... (67 ans).

Asthénie, souffle aortique, insomnie. T. A. 16-9.

Traitement : Cynara injectable. Disparition des signes fonctionnels.

Dosages. — Avant traitement : urée : 0.50; cholestérinémie : 2.80; pouvoir cholestérolitique : 0.

Après 8 mois de traitement : urée : 0.30; cholestérinémie : 2.50; pouvoir cholestérolitique : + 8.

M. P... (70 ans).

En 1930 présentait déjà un clangor aortique, de la céphalée, des vertiges, T. A. 18-10.

Ictus de 15-1-1935, coma, hémiplegie droite.

Traitement : Insuline et Cynara.

Très grosse amélioration, reliquat très léger; persistance de la gêne à la lecture, irascibilité. Le malade marche et sort seul. Peut écrire à la machine.

Dosages. — Avant traitement : urée : 0.38; cholestérinémie : 2.14; pouvoir cholestérolitique : — 11.

Après une série de piqûres : urée : 0.38; cholestérinémie : 1.50; pouvoir cholestérolitique : + 42.

Après une deuxième série de piqûres : urée : 0.42; cholestérinémie : 1.57; pouvoir cholestérolitique : + 35.

Après 18 mois de cures d'entretien : urée : 0.47; cholestérinémie : 1.57; pouvoir cholestérolitique : + 12.

Mme C... (66 ans).

Grosse mangeuse, ne prenant pas d'exercice, type de l'artério-scléreuse, obèse, vertiges, insomnie. T. A. 18-10. Ne veut pas suivre le régime. Traitée par le Cynara. Disparition des signes fonctionnels.

Dosages. — Avant traitement : urée : 0.62; cholestérinémie : 2.72; pouvoir cholestérololytique : — 16.

En cours de traitement : urée : 0.40; cholestérinémie : 3 gr.; pouvoir cholestérololytique : — 15.

Après traitement : urée : 0.40; cholestérine : 2 gr. 50; pouvoir cholestérololytique : + 12.

M. P... (21 ans).

Psoriasis (Membres supérieurs et inférieurs - Thorax) apparu il y a quinze jours. L'éruption est abondante.

Jamais le malade n'a présenté de *Psoriasis* auparavant.

Dosages effectués le jour de l'examen :

Urée : 0.41 %

Cholestérolémie : 1 gr. 60 %

Pouvoir Cholestérololytique : + 26,7 %.

Le malade est mis au Chophytol.

Il reçoit du 15 au 30 août une injection intra-musculaire chaque jour.

Au bout de dix injections, le *Psoriasis* est presque disparu. A la quinzième, la guérison est complète.

Dosages effectués le 2 septembre :

Urée : 0.55 %

Cholestérolémie : 1 gr. 52 %.

Pouvoir Cholestérololytique : + 35 %.

Il est à remarquer que dans cette observation le malade présentait un pouvoir cholestérololytique nettement positif. Ce qui confirme ce que nous disons sur le *Psoriasis*.

CONCLUSIONS

1° Le cholestérol présente des conditions d'insolubilité dans les milieux organiques telles que sa précipitation dans les tissus est extrêmement fréquente.

2° Les variations des conditions de solubilité sont telles qu'un chiffre normal de cholestérinémie traduit souvent une impossibilité du sérum à dissoudre davantage de cholestérol plutôt qu'un état physiologique normal. De nombreux cas pathologiques dûs à des précipitations de cholestérine s'accompagnent de cholestérolémies normales en apparence : la cholestérolémie est un test trompeur.

3° La rétention tissulaire du cholestérol comporte dans la pratique des chiffres très variés de cholestérolémie. En d'autres termes : pas de rapport entre le taux de la cholestérolémie et l'importance de la rétention tissulaire.

4° Seuls les tests qui tiennent compte des possibilités de solubilisation du cholestérol dans le sérum sont réellement superposables à la réalité clinique. La mesure du pouvoir cholestérolitique de LOEPER et LEMAIRE est le meilleur de ces tests.

5° Les médications qui agissent sur la solubilisation du cholestérol, et non pas seulement sur son taux, sont les vraies médications des surcharges tissulaires en cholestérol.

6° Parmi les médications qui agissent sur la solubilisation du cholestérol, l'extrait de CYNARA SCOLYMUS, en particulier le principe actif cristallisé isolé en 1933 par G. EDGARD ROSA, présente une action constante et une tolérance parfaite.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS et SOULA. — *La cholestérololyse des poumons*,
(Soc. de Biologie, 4 juin 1921).
- ABELOUS et SOULA. — *Fonction cholestérinogène de la Rate*.
(Soc. de Biologie, 8 mai 1920 et 20 mai 1924).
- BUGNARD. — Thèse Toulouse 1929.
- CHABROL, H. BENARD, GAMBILLARD. — *Recherches sur l'élimination de la Cholestérine par le Foie*.
(Soc. Méd. Hop. N° 26, juillet 1924).
- CHABROL et CHARONNAT. — *Action Cholérétique du Cynara*.
(G. R. Soc. de Biologie, 5 novembre 1935).
- CHABROL et CHARONNAT. — *Les agents thérapeutiques de la sécrétion biliaire*.
(Annales de Médecine, janvier 1935).
- CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — G. R. Soc. de Biologie 1911, LXX 108.
- CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Annales de Médecine, 1920.
- COLOMBIEZ. — Thèse Toulouse 1924.
- ECK et DESBORDES. — G. R. de la Soc. de Biologie 1934, CXVII, p. 428.
- ECK et DESBORDES. — G. R. de la Soc. de Biologie 1934, CXVII, p. 429.
- ECK et DESBORDES. — Bulletin Soc. de Chimie Biologique 1935, XVII.
- FLANDIN, DUCOURTIOUX et PECHERY. — Soc. de Dermatologie, 1926.
- FRUCTIER. — *Principales notions actuelles sur le Cholestérol*.
(Le Répertoire médical pratique, avril 1935).
- FUNK et RÉMY. — Strasbourg Médical 1934, T. 94, N° 8.
- GUIGAUT. — *Le Cycle de la Cholestérine*.
(Thèse Paris, 1913).
- LAROCHE et GRIGAUT. — *La Cholestérolémie*.
(Journal Médical Français, février 1935.)
- LAROCHE. — *Xanthlasma et xanthome*.
(Semaine des Hôpitaux de Paris, mai 1931.)
- LABBÉ et TAMALET. — *A propos du Métabolisme du Cholestérol*.
(Bulletin Soc. Méd. des Hôp., novembre 1924).
- LEMAIRE. — Thèse Paris, 1928.
- LEMOINE. — Communication Académie des Sciences, 5 décembre 1910.
- LEURET et DUTRENIT. — *Le Cholestérol, Etude Physiologique clinique et Pathologique*.
- M. et M. MAX LEVY. — *Traitement de l'hypocholestérolémie par la thyroxine*.
(Presse Médicale, 13 février 1932).
- LÆPER. — *L'orientation clinique du traitement de l'athérome artériel*.
(Revue de Médecine, février 1933).

- LÆPER. — *A propos du métabolisme du Cholestérol.*
(Soc. Méd. des Hôpitaux, 27 janvier 1928.)
- LOEPER. — *La Cholestérolémie, maladie précipitante.*
(Revue de Médecine, avril 1937.)
- LÆPER et LEMAIRE. — *Trois notes sur la Cholestérine et la dermo réaction — La résorption dans les tissus de la Cholestérine. — Le pouvoir cholestérolitique du sérum humain vis-à-vis de la cholestérine.*
(Soc. de Biologie, 10 janvier 1928.)
- LÆPER et LEMAIRE. — *A propos du métabolisme du cholestérol.*
(G. R. Société de Biologie, 14 janvier 1928.)
- MARANON et COLLAZ. — *Annales de Medicina interna*, sept. 1934.
- MAURIAC, SERVANTRI, DEMEUNIER. — *Sur l'influence du rapport sérine-globuline et sur le taux de la cholestérine.*
(G. R. Soc. Biologie Bordeaux 1934, CXV, page 177.)
- MAURIAC et DEFAYE. — *Le cholestérol dans les liquides pathologiques de l'organisme.*
(Soc. de Biologie, Bordeaux 1911.)
- MONVILLE. — *Thèse Paris*, 1933
- PAILLARD. — *Journal Médical Français*, 1934, VIII.
- PAILLARD. — *Les excès de Cholestérol en pathologie.*
(Journal Médical Français, mars 1929.)
- A. RAVINA. — *L'action thérapeutique de la feuille d'artichaut et son principe cristallisé.*
- G.-E. ROSA. — *Gazette des Hôpitaux*, mars 1934.
- G.-E. ROSA. — *Sur la localisation et la nature du principe actif du Cynara Scolymus.*
(Les nouvelles thérapeutiques. Février 1932.)
- G.-E. ROSA. — *Journal des Pharmaciens et Chimistes*, 1935, XXII, p. 125.
- SANNIER, HUGUENIN et TRUHAUT. — *Le Sang*, 1935, IX, N° 4.
- S. DE SEZE. — *La Feuille d'Artichaut en thérapeutique.*
(Progrès Médical, novembre 1934.)
- TIXIER et ECK. — *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (Séance 9 Juillet 1934, N° 24).*
- TIXIER, et ECK. — *Journal Médical Français* 1935, XXIX, N° 2.
- TIXIER, ECK et DESBORDES. — *Bulletin Société de Chimie et de Biologie*, 1935, XVII, N° 5.
- TIXIER, ECK et Mlle CHRISTOPHE. — *Société de Thérapeutique.*
avril 1933.
- TRÉMOLIÈRES, THIERRY, FAUCHET. — *Revue de Médecine*, octobre 1933.
-

